

Раздел VI БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ В СИСТЕМАХ УПРАВЛЕНИЯ

Между разумом и рассудком такая же граница,
как между книгой кулинарных рецептов и пирогом.

К.Берне

Глава 23 ВЫСШИЕ УРОВНИ УПРАВЛЕНИЯ

Высший пик эволюции живой материи – головной мозг человека имеет студнеобразную консистенцию, массой ~1,5 кг. С механической точки зрения он построен очень ненадежно, но в то же время гарантирует его носителю хорошую устойчивость в нестабильной внешней среде. Само по себе наличие гигантского количества нервных путей и миллиардов нервных клеток еще не обеспечивает устойчивость системы. Однако способность головного мозга преобразовывать химические, электрические и магнитные воздействия в универсальные коды, обеспечивать их хранение и направлять в исполнительные органы и системы по принципу «надо получить такой то результат» (а не «расслабься, сократись, выдели») делает его высшим законодателем не только для человека и животных, но, в определенной степени, и для природы (см. гл. 2).

Возмущения в неравновесных функциях распределения строго ограничены, что иллюстрируется процессами распространения нервного импульса с последующим восстановлением распределения потенциалов. Это одно из проявлений *универсальности нервного кода*. Эволюция создала и четко разделила *кодовую* и *параметрическую* части.

В основе параметрической части функций нервной системы лежит рефлекторный процесс. Нервная система разделяется на центральную и периферическую. Центральная нервная система

включает головной и спинной мозг вместе со спинномозговыми ганглиями. Вместе с периферической нервной системой ЦНС, благодаря *принципу обратных связей*, защищает от внешних и внутренних разрушающих воздействий и обеспечивает устойчивость и согласованность всех систем организма, моделируемых (см. гл. 1) на основе теории управления.

Головной мозг и поведение

Головной мозг состоит из большого и ромбовидного мозга. Большой мозг включает в себя средний, межуточный и конечный мозг. Последний состоит из плаща и обонятельного мозга. Плащ имеет на поверхности борозды и извилины, степень развития которых, а также их направление не одинаковы у различных животных, но очень обеднены в сравнении с человеком. У *собак* и *кошек* относительно мало борозд и извилин, подобно другим хищным они концентрически расположены вокруг сильвиевой борозды. У *мини-свиней* мозг непропорционально маленький в соотношении с массой тела. У *кроликов, крыс, хомячков* и *мышей* поверхность плаща сглажена и лишена дифференцировки на явные и соответствующие человеку борозды и извилины. Обонятельные извилины в области основания черепа сливаются, образуя у всех животных тракт.

Для получения различных экспериментальных моделей поведения, регулируемого высшими отделами ЦНС широко используются методы *прямого электрического раздражения* корковых и глубинных структур головного мозга. Эти работы начались с классических исследований Хосе Дельгадо и нашли свое применение в самых различных направлениях нейрофизиологии, нейро- и психофармакологии, неврологии, нейрохирургии и психиатрии. Мы в своих работах широко пользовались этим приемом для оценки эффективности психотропных средств и ксенобиотиков [326, 328, 344]. Это исключительно надежные информативные и легко воспроизводимые методы исследования на самых различных животных.

Измерения порогов возникновения тех или иных поведенческих реакций можно осуществлять через хронически имплантированные электроды у самых разных животных (табл. 54, 56, 57, 58). Подчеркнем, что во многих клинических исследованиях при электрическом раздражении *мозга человека* развиваются такие же реакции как и у *животных*, что дает хороший инструмент для исследователей и расширяет экстраполяционные возможности при биомоделировании.

При микроскопическом изучении кору головного мозга разделяют на шесть слоев: молекулярный, наружный зернистый, слой малых пирамидных клеток, внутренний зернистый, слой больших пирамидных клеток и слой полиморфных клеток [75]. В затылочной области коры содержатся девять слоев, а в обонятельной области — пять слоев.

Таблица 54

Сложноорганизованные реакции у мини-свиней, собак, кошек и кроликов при электрической стимуляции нео- и архипалеокортекса

Электростимуляция мозговых структур	Характер поведенческих реакций	Вегето-эмоциональные реакции	Атака	Избегание
Прореальная извилина, преоптическое поле, передний гиппокамп, уздечка	Страх, переходящий в ярость (при увеличении порогов раздражений)	Расширение зрачков, взъерошивание, тремор, остановка дыхания вслед за гиперпноэ, прижатые уши, уменьшение реактивности	Ненаправленное кусание	Бегство в укрытие
Височная часть верхушки и орбитальная кора	Возбуждение без ярости	Оглядывание, настораживание	Попытки атаки, кусание	Иногда побег
Пириформная кора, гиппокамп в ростро-базальной части	Реакция страха и ярости	Пищевой автоматизм и автономные реакции, животное испугано или взволновано	Без агрессии	Ненаправленное бегство
Передняя поясная извилина коры	Реакция ярости. Поведенческие эквиваленты гнева	Ориентировочные проявления	Атаки нет	Попытки избегания
Каудо-вентральный и задний отделы гиппокампа	Реакции, подобные страху; облегчение обучения методом условных рефлексов	Расширение зрачков, взъерошивание, прижимание ушей, показывание зубов, шипение, фыркание, хрюкание, дефекация и мочеиспускание	Направленные удары и кусание	Направленный побег

На поверхности полушарий головного мозга человека различают следующие доли: лобную, теменную, затылочную, височную и характерную для животных обонятельную. Кора головного мозга у млекопитающих представлена неокортексом, архикортексом, палеокортексом и межуточной корой.

Лобные доли коры у животных представляет прореальная извилина, а у человека это префронтальная кора (в узком смысле слова включает поля 9-12 по Броку), а также поля 13 и 14 на их орбитальной поверхности. Афферентные сигналы поступают от дорсомедиального ядра таламуса. У лобной коры обширные двусторонние связи с отделами лимбической системы, включая поясную извилину, гиппокамп, миндалину и гипоталамус. Лобные доли можно рассматривать как неокортикальную часть лимбической системы. Лимбическая система играет особую роль в видоспецифичном поведении, эмоциях, влечениях, мотивациях и т. д. Важнейшей функцией лобной коры является управление врожденными формами поведения при помощи накопленного опыта и принятых решений.

Таблица 55

Экспериментальные и генетически обусловленные биомодели для изучения ноотропного действия веществ*

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модель амнезии по УРПИ, вызванной электрошоком 15-20 мА, 200-500 мс, на роговицу глаз; 10-100 мА, 200-500 мс на поверхность ушных раковин	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-10 мес. 3-10 мес.
Модель амнезии, вызванной скополамином 0,5-1,5 мг/кг, (внутрибрюшинно)	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-10 мес. 3-10 мес.
Модель для транскаллозальных вызванных потенциалов 20-40 В, 0,2-1 мс	Крысы Кролики Кошки	Аутбредные Аутбредные Аутбредные	В С В С В С	300-350 г 2,5-4 кг 3-5 кг	5-12 мес. 7 мес. - 4 года 1-7 лет
Модель для изучения противогипоксических свойств: введение нитрита натрия в дозе 150-250 мг/кг, подкожно	Мыши	Аутбредные	В С	40-50 г	3-10 мес.
Моделирование влияния на физическую работоспособность – «бегущая дорожка», «беличье колесо», плавание с дополнительной нагрузкой	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
Моделирование амнестических нарушений при перинатальных повреждениях – введение 25% этанола в дозе 4000 мг/кг в течение всей беременности (21 день), через желудочный зонд	Крысы	Аутбредные	В	300-350 г	5-12 мес. в период беременности
Моделирование амнестических нарушений при введении:					
a. морфина в дозе 10 мг/кг 2 раза в день, внутрибрюшинно	Крысы	Аутбредные	В	300-350 г	5-12 мес.
b. феназепама 10 мг/кг внутрь	Крысы	Аутбредные	В	300-350 г	5-12 мес.
c. фенобарбитала 30 мг/кг внутрь (во время беременности)	Крысы	Аутбредные	В	4-6 г	7-14 дн.
d. ингибитора белкового синтеза циклогексамида 0,6 мг/кг, подкожно	Крысы	Аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
e. нитрита натрия 40 мг/кг, внутрибрюшинно (между 10-м и 19-м днями беременности)	Крысы	Аутбредные	В	4-6 г	7-14 дн.

Окончание табл. 55

Исследуемое действие вещества	**Лабораторное животное**	**Линия или порода животного**	**Пол животного**	**Вес животного**	**Возраст животного**
Биомодели для изучения памяти при естественном старении	Мыши Крысы	Аутбредные Аутбредные	В С В С	40-50 г 300-350 г	14-19 мес. 16-22-24 мес.
Нарушение памяти в прогериатрических моделях:					
применение пищи, содержащей 2% холестерина в течение 2-3 месяцев	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В В С	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
введение этанола в течение 20-36 недель (в виде 15% водного раствора), среднесуточная доза 0,58-0,63 мл	Мыши	Аутбредные	В С	40-50 г	3-10 мес.
введение скополамина в дозе 1мг/кг, внутрибрюшинно, в течение 20 дней	Крысы	Аутбредные	В	300-350 г	5-12 мес.
Моделирование когнитивных нарушений, вызванных фронтальной лобэктомией	Крысы	Аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
Моделирование когнитивных нарушений, вызванных ишемическими воздействиями:	Крысы	Аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
a. фотоиндуцированный тромбоз – введение фоточувствительной краски бенгальского розового 40 мг/кг в подключичную вену и облучение светом ксеноновой лампы 250 Вт	Крысы	Аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
b. двух- или четырехсосудистая перевязка артерий	Мыши Крысы Песчанки	Линии ddY Аутбредные Аутбредные	В С В С В С	30-40 г 300-350 г средний вес	3-10 мес. 5-12 мес. Взрослые особи
Влияние на ССС, на дыхание и на периферические отделы нервной системы (на интактных или наркотизированных животных)	Кошки Кошки Крысы	Аутбредные Аутбредные Аутбредные	В С В С В С	3-5 кг 2,5-4 кг 300-350 г	1-7 лет 7 мес.-4 года 5-12 мес.

* См. табл. 6 в главе 2

Образования новой, старой и древней коры и глубокие структуры лимбической системы участвуют в формировании и реализации сложноорганизованных поведенческих актов. Электрическим раздражением через вживленные электроды можно вызвать оборонительные и пищевые эквиваленты поведения. Обычно используют импульсный ток с частотами от 5 до 100 имп/с и напряжением от долей до нескольких вольт. Определив порог исходной реакции, можно по его снижению или повышению количественно оценить уровень возбудимости структур мозга при введении психотропных средств или любых ксенобиотиков, действием факторов окружающей среды.

В табл. 54 и 56 представлены реакции разных животных при электростимуляции нео- и архипалеокортикальных и лимбических структур мозга.

Таблица 56

Активно- и пассивно-оборонительные реакции у мини-свиней, собак, кошек и кроликов при электрической стимуляции миндалевидного комплекса

Электростимуляция мозговых структур	Характер поведенческих реакций	Вегето-эмоциональные реакции	Атака	Избегание
Медиальные и центральные ядра миндалины	Ярость	Мочеиспускание, дефекация	Пассивно-оборонительные реакции	Избегание
Базальные и латеральные ядра миндалины	Съеживание, проявление страха	Рычание, слюноотделение, взъерошивание	Кусание и царапание	Стремление спрятаться
Латеральные и центральные ядра миндалины, вентральная часть внутренней капсулы	Реакция страха (временами смешанная)	Поиски, испуганные взгляды, расширенные зрачки, пресмыкание, беспокойство	Отсутствует	Подпрыгивает, убегает, прячется
Вентро-медиальные и каудальные участки латерального и базального ядер	Реакции гнева	Рычание, шипение, припадание к земле, прижимание ушей, удары лапой или копытом	Направленная атака (редко)	Редко
Околожелудочковое серое вещество около миндалин	Поиски соперника	Расширение зрачков, взъерошивание, прижимание ушей	Нанесение направленных ударов	Слабое

Если у человека на новую кору приходится 95,6% всей площади полушария, то у собаки она составляет 84,2%, у кошек 83%, у мини-свиней около 80%, у грызунов значительно меньше. В цитоархитектоническом и функциональном отношении кора головного мозга животных также разделена на зоны, которые в свою очередь разбиваются на области, подобласти, поля и подполя.

Мы не будем здесь останавливаться на хорошо известных холинэргических, моноаминергических и пептидергических механизмах регуляции интрацентральных отношений головного мозга (подробнее в гл. 24). В последние годы резко возрастает интерес к роли оксидазотных механизмов в обеспечении функций головного мозга. Следует сразу отметить, что в осуществлении многочисленных функций мозга принимает участие оксид азота (NO). Содержащие NO-синтазу (фермент, отвечающий за продукцию и оборот оксида азота) нейроны локализованы в различных частях ЦНС. Максимальное содержание NO-синтазы обнаружено в нейронах мозжечка и обонятельной

луковице. В мозжечке мРНК NO-синтазы находится в основном в гранулярном слое, а иммунореактивная NO-синтаза — в молекулярном и гранулярном слоях. В высокой концентрации фермент содержится в корзинчатых клетках мозжечка. Абсолютно лишены NO-синтазы клетки Пуркинье.

В нервных клетках содержится только конститутивная NO-синтаза. Активация этого фермента происходит под влиянием ионов Са, возбуждающих аминокислот, ацетилхолина (АЦХ) и некоторых других факторов. Бычий мозг (цитозоль) содержит NO-синтазу, которая конкурентно ингибируется различными блокаторами синтеза NO. Результатом повторного внутрибрюшинного введения крысам одного из блокаторов, N-нитро-L-аргинина (L-NA), вызывает необратимое ингибирование NO-синтазы мозга. После 90%-го ингибирования ферментной активности с помощью L-NA, активность NO-синтазы не возвращалась к норме по меньшей мере в течение 5 дней[358]. Мы только начинаем понимать роль оксида азота в механизмах деятельности ЦНС, но это несомненно перспективный путь познания мультимедиаторных систем мозга в сравнительном аспекте.

Белое вещество полушарий построено из проекционных, комиссуральных и ассоциационных мякотных волокон. В полушариях большого мозга серое вещество группируется в подкорковые узлы. Ядра полушарий объединены под названием полосатого тела, которое состоит из: хвостатого ядра, в котором различают головку, тело и хвост, плохо выраженный у собак; чечевидного ядра, разделенного на скорлупу и бледный шар с внутренним и наружным члениками; миндалевидного ядра. Недалеко от чечевидного ядра расположена ограда. В табл. 57 показаны реакции животных при электростимуляции разных участков и ядер миндалин.

Хвостатое ядро и скорлупа составляют филогенетически более новый стриатум, а бледный шар чечевидного ядра – более древний паллидум. Повреждение центров стриапаллидарной системы приводит к характерным нарушениям движения, возникновению гиперкинезов, развитию паркинсонизма. В полушариях головного мозга находятся боковые желудочки.

У основания обоих полушарий плаща расположен обонятельный мозг. Его размеры и функции тем значительнее, чем менее организован головной мозг. Обонятельный мозг относительно более развит у *грызунов*, чем у *хищников*, а тем более у *человека*. Он состоит из обонятельных луковиц, обонятельных трактов, обонятельных треугольников, грушевидных долей, хвостатых ядер и аммонового рога.

В луковице животных находится желудочек, стенки которого покрыты мерцательным эпителием. В луковицу входят волокна n. olfactorius. Грушевидные доли животных лишены извилин. Двигательные анализаторы располагаются в передней центральной извилине. В верхней части моторных зон размещены центры регуляции движениями конечностей, а в нижней – управляющие мышцами головы.

Таблица 57

Оборонительные и пищевые реакции у мини-свиней, собак, кошек и кроликов при электрической стимуляции гипоталамуса

Электростимуляция мозговых структур	Характер поведенческих реакций	Вегето-эмоциальные реакции	Атака	Избегание
Ростральный отдел гипоталамуса	Реакция побега	Расширение зрачков, рычание, шипение, хрюкание и визжание	Удаление от экспериментатора	Хорошо ориентированное бегство, прыгание наверх клетки
Передний гипоталамус, околосводовое и преоптическое поле	Истинная ярость, агрессивная атака	Фыркание, шипение, хрюкание, рычание, дефекация, мочеиспускание струей	Движение атаки	Агрессия может сменяться бегством
Средний отдел гипоталамуса	Агрессивная реакция	Расширение зрачков, прижимание ушей, выгибание спины дугой, вытягивание конечностей, остановка спонтанного поведения	Яростная целенаправленная атака	Отсутствует
Латеральный гипоталамус, супраоптическое ядро	Аффективная атака	Тревога, расширение зрачков, шипение, рычание, выгибание дугой спины, мочеиспускание, выпущенные когти, слюнотечение, гиперпноэ	Хватание крысы и других мелких животных (не у кроликов)	Отсутствует
Периферический или латеральный гипоталамус	Атака с подкрадыванием	Скрытая тревога, расширение зрачков, незначительные проявления подкрадывания	Злобные укусы	Редко
Каудо-латеральный отдел гипоталамуса	Псевдоаффективные реакции, без изменений в спонтанном поведении в ответ на ласку	Расширение зрачков, взъерошивание, прижимание ушей, слюнотечение, гиперпноэ, припадение к земле, рычание, хлестание хвостом	Не направленные кусания и царапание	Слепые попытки к бегству
Каудо-медиальный отдел гипоталамуса	Тревога, бегство, реакции, характерные для страха	Специфическая локомоторная активность, попытки к бегству, реакции, подобные страху и боли	Пассивно-оборонительная реакция	Бегство и облегчение обучения избегания

Экстирпация затылочной доли нарушает зрительные условные рефлексы; височной доли — нарушает слух; теменных областей — кожную чувствительность; аммонова рога — обонятельные восприятия.

Промежуточный, средний и задний отделы головного мозга образуют стволовую часть, или ствол мозга. Задний и продолговатый мозг объединяются под названием ромбовидный мозг. Нижнюю, базальную поверхность головного мозга, от которой отходят 12 пар черепно-мозговых нервов, принято называть основанием мозга, а её верхние слои — конвекситальной корой.

Межуточный мозг состоит из зрительных бугров, надбугровой, субталамической, подбугровой и забугровой областей. В таламусе имеются передние, внутренние, средние, наружные и вентральные отделы, а также клетки ретикулярной формации. К таламусу прилегают наружное коленчатое тело, вливающееся в зрительный тракт и внутреннее коленчатое тело, переходящее в задние ножки четверохолмия. Эпиталамус состоит из эпифиза. Ядро уздечки связано с обонятельным анализатором.

Гипоталамус состоит из 20 ядер. К воронке подвешен нижний придаток мозга или гипофиз. Он защищен от повреждения турецким седлом и состоит из трех частей. Задняя доля гипофиза, или нейрогипофиз, образована окончаниями аксонов нервных клеток, тела которых находятся в гипоталамусе и его функции регулируются нейромедиаторами. ЦНС *функционирует как эндокринная железа*. В ней вырабатываются нейромедиаторы и гормоны. Их продукция *генетически предопределена*. Так, например, уровень норадреналина в гипоталамусе линий BALB/cJLac – 0,499 мг/г, что в 3 раза выше, чем у мышей C57BL/6 [184]. У линий C57BL/6J уровень гипоталамического норадреналина (0,165–0,152 мг/г сырого веса) в 3 раза ниже, чем у BALB/c [184].

Передняя доля гипофиза, или аденогипофиз – это скопление клеток, секретирующих гормоны. Передняя и задняя доли гипофиза разделены межуточной долей, которая иннервируется нервами, идущими из гипоталамуса. Промежуточная доля имеет большое значение у низших позвоночных и значительно меньше у млекопитающих. Её функции у человека неясны.

Ядра гипоталамуса более дифференцированы у *мини-свиней*, *обезьян*, *собак, кошек* и менее у *грызунов*. В табл. 58 представлены сложноорганизованные поведенческие реакции животных, вызванные электрическим раздражением ядер гипоталамуса (100 имп/с; 5 мс, 2–5 В).

Поведенческие реакции животных при раздражении гипоталамуса имеют такое количество отдельных компонентов и нюансов, что их описание заняло бы слишком много места. По собственным наблюдениям можно сказать, что в сравнении с другими участками мозга, дающими как бы монохроматическое освещение поведения, электростимуляция гипоталамуса вызывает гамму цветов и оттенков, двигательных, эмоциональных и вегетативных компонентов. Гипоталамус, как призма, преобразует серию электрических импульсов в яркий спектр цветов психовегетативного поведения.

Таблица 58

Поведенческие реакции у мини-свиней, собак, кошек и кроликов при электрической стимуляции таламуса и среднего мозга

Электростимуляция мозговых структур	Характер поведенческих реакций	Вегето-эмоциональные реакции	Атака	Избегание
Латеральный отдел таламуса	Реакция страха, облегчение условно-рефлекторной деятельности	Расширение зрачков, прижимание ушей, шипение, фыркание, хрюкание, дефекация и мочеиспускание	Защитные реакции в виде ударов и кусания	Направленные или хаотичные реакции избегания
Латеральный отдел покрышки, ростральная часть центрального серого вещества, задневентральное ядро таламуса	Реакции, подобные страху, закрепление условных рефлексов	Расширение зрачков, взъерошивание, «испуганное» выражение морды, пронзительные голосовые реакции, активно-оборонительные движения, мочеиспускание, дефекация, тахикардия, учащение дыхания	Хватание и кусание находящихся в пределах досягаемости предметов	Большие прыжки, защитные телодвижения, бегство
Средний мозг, центральное серое вещество (медиальная часть)	Аффективная оборона, угроза, атака, иногда убегание, поведение бегства	Рычание, шипение, прижатые уши, расширение зрачков, взъерошивание, сгорбленная спина	Направленная атака	Иногда
Серое вещество, окружающее сильвиев водопровод (каудальная часть)	Реакции, показывающие боль, повороты головы, движения глазных яблок	Расширение зрачков, борьба, гиперпноэ, мочеиспускание, дефекация	Нет	Бегство или оборона

Нагревание или охлаждение определенного участка переднего гипоталамуса вызывает усиление теплоотдачи или термогенеза. Регистрацией активности одиночных нейронов идентифицированы температурно-чувствительные пулы, в которых при локальном нагревании увеличивается частота разрядов. Усиление активности этих нейронов предшествует запуску противодействующего нагревания механизма.

Преоптическая область и передний гипоталамус содержат не только теплочувствительные клетки, но и нечувствительные к температуре нейроны, а также холодочувствительные клетки, которых значительно меньше, чем теплочувствительных. Термочувствительные структуры в заднем гипоталамусе не встречаются.

Между зрительными буграми находится третий желудочек мозга, покрытый сосудистой пластинкой. Передняя стенка её образована концевой пластинкой, а задняя – задней комиссурой. В состав межуточного мозга входит

area postrema через которую в мозг моноамины и ксенобиотики проникают лучше по сравнению с другими участками ствола мозга.

Удаление переднего мозга у собак и кошек сохраняет регуляцию мышечного тонуса при движениях головы, в то время как у человека, обезьяны и мини-свиней утрачивается рефлекс выпрямления.

Средний мозг содержит четверохолмие, черное вещество, проводящие пути от коры полушарий большого мозга к продолговатому мозгу, мосту и спинному мозгу, ножки, красное ядро, скопление нервных клеток, от которых отходят III,IV и отчасти волокна V пары черепно-мозговых нервов, а также проводящие пути из спинного мозга в четверохолмие и таламус.

При локальном нагревании среднего и продолговатого мозга можно вызывать терморегуляторные реакции, но их термочувствительность ниже, чем в преоптической области и переднем гипоталамусе.

Четверохолмие у человека и животных состоит из зрительных и каудальных слуховых холмов. Зрительные холмы обычно большой величины, чем слуховые, но у хищников, в сравнении с грызунами, слуховые холмы развиты лучше и по размерам превышают ростральные.

Клетки четверохолмия принимают участие в координации слуховых (передние четверохолмия) и зрительных (задние четверохолмия) рефлексов. Искусственное раздражение в области четверохолмия у животных вызывает движение глазных яблок и шевеление ушами.

В средний мозг входят ножки мозжечка. Через средний мозг проходит сильвиев водопровод, соединяющий третий и четвертый мозговые желудочки. Нейрональные констелляции вокруг *сильвиева водопровода* отвечают за очень многие реакции организма, в том числе поведенческие (табл. 58). Они участвуют в регуляции *эндорфиновой системы* и центрального *управления иммунитетом*.

Существует некая джентльменская договоренность ученых, согласно которой полосатое тело, черную субстанцию, красное ядро, люисово тело и мозжечок включают в экстрапирамидную систему, которая является комплексом двигательных подкорковых образований среднего и промежуточного мозга и, через нее кора связана с двигательными эффекторными нейронами.

Цереботомия на уровне межуточного и среднего мозга не вызывает гипертонии мышц-разгибателей и животное сохраняет способность регулировать тонус. При изменении положения головы эти животные способны возвращать ее в исходное состояние. Нервные клетки, красное ядро регулируют тонус скелетной мускулатуры и обеспечивают через моноаминэргические системы [63, 277, 538, 678] выполнение координированных движений и сохранение позы и равновесия (см. табл. 59).

Мозжечок разделяется на три доли. Передняя доля состоит из язычка, центральной доли (которая у высших животных имеет крылья, но у *собак* они отсутствуют), передней части, которая у *мини-свиней* слабо выражена,

четырехугольных долек. Средняя доля состоит из ската, бугра, задней части четырехугольной дольки, петлевидной (полулунной) дольки и парамедианной дольки или миндалины. Задняя доля состоит из пирамиды, язычка, узелка, клочка и парафлокуса.

Таблица 59

Генетически обусловленные и экспериментальные биомодели для изучения антипаркинсонического действия веществ

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модель оценки антипаркинсонических эффектов по методике каталепсии, вызванной галоперидолом – 1 мг/кг, внутрибрюшинно	Крысы	Аутбредные	С	180-220 г	3-4 мес.
Модель каталепсии, вызванной трифтазином – 2 мг/кг, внутрибрюшинно	Крысы	Белые аутбредные	С	300-350 г	5-12 мес.
Модель экстрапирамидных нарушений, вызванных резерпином – 2,5 мг/кг, внутрибрюшинно	Мыши	Белые аутбредные	В С	40-50 г	3-10 мес.
Модель ПС, вызванного системным введением нейротоксина МФТП:					
30 мг/кг	Мыши	Линии C57B 1/6	В С	30-40 г	3-10 мес.
40 мг/кг	Крысы	Белые аутбредные	В С	200-250 г	4-5 мес.
30 мг/кг	Крысы	Белые аутбредные	В С	200-250 г	7-8 мес
30 мг/кг	Крысы	Белые аутбредные	В С	200-250 г	12 мес и старше
Модель ПС, вызванного 6-гидроксидофамином – 100-250 мкг 6-ГОДА в 10-25 мкл растворителя, в боковые желудочки	Крысы	Аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
Модель оценки потенцирования эффектов апоморфина – 0,3-1 мг/кг, подкожно	Крысы	Белые аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
Модель оценки потенцирования эффектов амфетомина:	Крысы	Белые аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
2,5-5 мг/кг, подкожно	Крысы	Аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
2,5-10 мг/кг, подкожно	Мыши	Аутбредные	В С	40-50 г	3-10 мес.
Модель тремора, вызванного оксотреморином – р-р 1 мкл оксотреморина в 20 мл дистиллированной воды, 0,2 мл на 100 г массы тела, внутрибрюшинно	Крысы	Аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
Модель тремора, вызванного ареколином – 25 мг/кг подкожно	Мыши	Аутбредные	В С	40-50 г	3-10 мес.

Окончание табл. 59

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модель ПС, вызванного внутримозговым введением 1-метил-4-фенилпиридиния (МФП+) – 10 мкг в 2 мкл физраствора, в каждое ядро ЧС	Крысы	Белые аутбредные	С	300-350 г	9-10 мес.
Модель ПС, создаваемого введением каиновой кислоты в ХЯ мозга – 5 мкл (0,1-0,15 мкг), в каждое ядро	Крысы	Аутбредные	в С	300-350 г	5-10 мес.

Кора мозжечка состоит из трех основных слоев: наружного молекулярного, ганглионарного, образующегося в основном клетками Пуркинье, и зернистого слоя. Функции мозжечка достаточно изучены и описаны в любом вузовском учебнике. Но его роль в системной деятельности мозга малопонятна до сих пор.

В последние годы интенсивно развивается исследования по выяснению оксидазотных механизмов функционирования и метаболических процессов мозжечка. Установлено, что NO-синтаза, выделенная из крысиного мозжечка, как и эндотелиальный фермент, нуждается в кальмодулине. Она стехиометрически фосфорилируется цАМФ-зависимой протеинкиназой и Са-кальмодулинзависимой протеинкиназой. Очищенный энзим мигрирует в электрофорезе как одиночная субъединица массой 150 кД и, скорее всего, является мономером. Используя антитела, созданные к NO-синтазе, выделенной из мозжечка, локализация этого энзима в мозге была картирована иммуногистохимически. Кросс-реактивность антител с эндотелиальной NO-синтазой сделала возможной визуализацию фермента в сосудистом эндотелии и периферических нейронах [579]. Клонирование комплементарного мозговой NO-синтазе ДНК показало, что в данном энзиме есть сайты для узнавания NADPH, FAD, FMN и кальмодулина, которые являются сайтами фосфорилирования. Таким образом, NO-синтаза потенциально может регулироваться всеми названными факторами. Эти данные дают новые представления об интегративных процессах в мозге и роли в них мозжечка.

Под корой мозжечка находится белое вещество в виде сложного рисунка. В белом веществе находятся скопления серого вещества в виде трех ядер. При удалении мозжечка нарушается мышечный тонус (атония); понижается обмен веществ, быстро развивается утомление (астения); возникают дрожательные движения головы и конечностей (астазия). Раздражение коры мозжечка может вызвать движение конечностей, как и при раздражении коры больших полушарий. Мозжечок регулирует обмен веществ, соматическую и вегетативную систему у животных и человека. Показано наличие серотони-

нэргических связей с ядрами шва и норадренэргических — с голубым пятном. В коре мозжечка действуют ГАМК-эргические тормозные и аспартат- и глютамат- возбуждающие клетки. У разных видов животных, в особенности у инбредных *мышей* и *крыс* обнаружены большие различия в содержании серотонина и норадреналина в коре мозжечка.

Воролиев мост *животных* в сравнении с *человеком* развит слабо. Со стороны продолговатого мозга в варолиев мост проникают участки серого вещества, которые являются частью ядер тройничного и вестибулярного нервов.

Продолговатый мозг состоит из ядер черепно-мозговых нервов (V-XII) и промежуточных ядер, расположенных по ходу проводящих путей. У *хищников*, в сравнении с *грызунами*, хорошо выражено наружное тело продолговатого мозга, осуществляющее связи со стволом, мозжечком и спинным мозгом. По-видимому, следует отказаться от взглядов на продолговатый мозг, как некий триггер-проводник. Это — крупный нейровегетативный центр.

Так, обнаружена четкая корреляция между активным поведением мышей В6 и уровнем норэпинефрина в продолговатом мозге [451, 452]. У этих животных наблюдается сильно выраженная склонность к дракам и потреблению алкоголя в высоких концентрациях (12,5%). Содержание алкогольдегидрогеназы в печени значительно увеличивается после принятия 10%-ного этанола, тогда как количество других печеночных ферментов остается без изменения.

Между мозжечком и продолговатым мозгом находится четвертый желудочек, с помощью которого центральный канал спинного мозга соединяется с подпаутиновым пространством и полостью третьего мозгового желудочка. Желудочки мозга это не только емкость для ликвора. Как и в венозном синусе, в их стенках обнаружены миофибриллы, чувствительные к кофеину и другим психостимулирующим средствам. Не потому ли у женщин, страдавших гипотонией в молодости, гипертонические кризы прекрасного возраста купируются именно кофеином, стимулирующим ставшие слабенькими миофибриллы, уменьшая переполнение мозговых емкостей и давление на сосудорегулирующие центры. Но это уже специальная биологическая модель, ждущая своего исследования.

Ретикулярная формация — это группа диффузно рассеянных ганглиозных клеток, которые берут начало в спинном мозгу и входят в состав стволовой части мозга животных и человека, клетки, которой контактируют дендритами и аксонами с нейронами продолговатого, среднего и межуточного мозга. Ретикулярная формация у *низших позвоночных животных* выполняет роль главного центра координации разнообразных реакций и поведения, но в процессе филогенеза эти функции берут на себя новые отделы мозга и его коры. По современным данным её роль заключается в следующем:

- ✓ активация коры, обеспечение уровня осознания стимулов и реакций, ритма сон/бодрствование;

- ✓ передача аффективно-эмоциональной афферентной информации в лимбическую систему;
- ✓ регуляция жизненно важных рефлексов (кровообращения, дыхания, глотания, кашля и чихания), требующих интеграции нескольких афферентных и эфферентных потоков импульсов;
- ✓ регуляция позы и целенаправленных движений.

Барьерная система мозга обеспечивается огромным и до конца не расшифрованным комплексом, включающим гемато-энцефалические, астроцитарные и мембранные механизмы защиты [8, 35, 312, 461, 505, 515, 688, 690]. В целом эта система защиты обозначается как гемато-энцефалический барьер. Она обеспечивает высший уровень защиты мозга от целого ряда эндогенных и экзогенных веществ и токсикантов [436, 462 ,637] и является излюбленным объектом для моделирования.

Мозг человека и животных в сравнении

Головной мозг человека в среднем весит 1350—1450 г, однако вариации объема мозга человека достаточно велики. Так, в литературе приводятся данные сравнения массы мозга у двух великих писателей Анатоля Франса (1050 г) и И.С.Тургенева (2012 г). Хотя массы их мозга разнятся почти в два раза, интеллектуальные способности вряд ли могут иметь подобные различия. Поэтому прямые экстраполяции по массе мозга между людьми, а тем более между человеком и животными, вряд ли могут быть признаны корректными. Тем не менее абсолютные значения массы мозга животных некоторые авторы рассматривают в качестве критериальных значений в биомоделировании. Относительные показатели массы мозга к массе тела человека и животных в процентном отношении приведены в табл. 1 и 3 (гл. 1).

У *мини-свиней* размеры головного мозга не превышают 75—90 г. Некоторые особенности высшей нервной деятельности у мини-свиней также необходимо знать при работе со свиньями. Результаты изучения особенностей высшей нервной деятельности у мини-свиней показывают, что уже у новорожденных поросят легко вырабатываются рефлексы на определенный сосок матери. У них вырабатываются рефлексы, связанные с кормлением. В этот период хорошо выражены рефлексы подражания и стадности. Например, рефлекс кормления от одной свиноматки распространяется в течение нескольких минут на всех свиноматок и поросят в секции. Рефлекс стадности проявляется в том, что поросята на прогулке всегда держатся группой, и при испуге убегают всегда группой в одном направлении. Условно-рефлекторная деятельность у молодняка мини-свиней нормализуется после начала полового созревания. Мини-свиньи отличаются широким индивидуальным разнообразием в проявлении условных рефлексов. У мини-свиней, по А.В.Квасницкому, наблюдается 4 типа высшей нервной деятельности (ВНД):

✓ *сильный неуравновешенный тип*, характеризующийся хорошей активностью нервной деятельности, но из-за преобладания возбудительного процесса неуступчивы и драчливы;

✓ *слабый тип*, с плохой тормозной реакцией, пугливостью;

✓ *сильный уравновешенный тип*, со сдержанностью как возбудительного, так и тормозного процессов;

✓ *сильный уравновешенный подвижный тип*, характеризуется примерно одинаковой силой раздражительных и тормозных процессов и хорошей подвижностью.

Мини-свиньи с *уравновешенным типом* нервной системы для экспериментальных целей, безусловно, *предпочтительнее*, так как работать с этими животными гораздо удобнее, легче строить экстраполяционные переносы на человека. Но у людей те же типы ВНД. Возможно, мой пример покажется неуместным, но он реален и заключается в том, что поведение толпы при катастрофах, террористических актах и в экстремальных ситуациях весьма напоминает реакции испуганного стада животных. Моделирование подобных ситуаций на *мини-свиньях*, на наш взгляд, не только оправдано, но и необходимо.

У *собак* различных пород абсолютный вес мозга не одинаков и колеблется от 54 до 150 г, что составляет у мелких собак 1:37, а у крупных 1:100 часть веса тела. Отношение веса спинного мозга к весу головного у разных животных составляет 1:4,5 и даже 1:9. На серое вещество мозга у собак приходится 61,1% мозговой ткани. Подробнее анатомо-физиологические особенности мозга собак будут приведены также в гл. 24.

Вес головного мозга *кошки* составляет 21—34 г (в среднем 30 г), или 0,7—1,1% веса тела. У кошек головной мозг тяжелее спинного в три-четыре раза, а вес спинного мозга у животных средней величины — 7,5 г. Полушария головного мозга несколько округленной формы. Обонятельные луковицы развиты в меньшей степени, чем у собак. Борозд и извилин мало, идут они преимущественно продольно. Лобная доля занимает 6,9% всей поверхности головного мозга.

Центральная нервная система *кролика* характеризуется примитивностью строения, так как слабо развита кора полушарий головного мозга. Полушария небольших размеров, сужены кпереди, не имеют борозд и извилин. Вес центральной нервной системы по отношению к весу тела составляет 0,6-1%, т. е. около 15—17 г. На долю спинного мозга приходится 1/3 веса всей центральной нервной системы. Спереди большого мозга выделяются значительные по объему обонятельные луковицы. Нечетко выражен варолиев мост. Мозжечок не имеет компактной формы, уплощен спереди назад, имеет небольшие боковые полушария (клочки). Морфологическое созревание коры у кролика происходит к 10—15-му дню со дня рождения (цитоархитектоника коры к этому времени приобретает вид, свойственный взрослому животному). Новорожден-

ный кролик не приспособлен к самостоятельной жизни. Из черепномозговых нервов глазодвигательные, языко-глоточные и блуждающие включают в себя парасимпатические волокна.

Вес полушарий головного мозга *морских свинок* 2,5–6,5 г, а размеры следующие: длина 20–25, ширина 21–13, высота 13–16 мм. Вес головного мозга у морской свинки весом 200 г составляет 2,8 г, а у свинки весом 500 г — 3,2 г. Вес спинного мозга соответственно 1–1,3 г. Наружная поверхность мозговых полушарий разделяется на четыре доли: лобную, теменную, височную и затылочную. Кора больших полушарий головного мозга морских свинок не имеет выраженных извилин, а лишь неровности, поэтому эти животные относятся к группе гладкомозговых. Имеются четыре продольные борозды примитивного типа: ринальные передняя и задняя, гипокампова и борозда мозолистого тела. Кроме них, имеются еще сильвиева, носовая и каудальная борозды. Поверхность большого мозга разделена сильвиевой бороздой на переднюю (лобно-теменную) и заднюю (височно-затылочную) области. Морская свинка, по сравнению с другими животными, рождается с наиболее развитым головным мозгом. К моменту рождения у нее заканчивается морфологическое и биохимическое развитие коры головного мозга. Так, на 42–45-й день эмбриональной жизни в коре больших полушарий головного мозга выражены микроскопические пять слоев, характерные для взрослых животных.

Головной мозг взрослой *крысы* весит в среднем 2,4–2,8 г, что составляет 0,9–1% веса тела. Варолиев мост развит очень слабо. Полушария переднего мозга гладкие. Обонятельные доли большие. Строение головного и спинного мозга, отхождение черепно-мозговых и спинных нервов принципиально такие же, как и у других млекопитающих. Сравнительно близки функции и адаптационные механизмы.

Так, в стоке крыс КМ первоначально 98–99% животных проявляли резкое возбуждение с судорожными припадками в ответ на резкий звук, впоследствии частота снизилась до 80–90% [204]. Для сравнения: вес щитовидной железы 622 ± 30 мг (выше, чем у крыс Wistar). Абсолютный вес надпочечников 23,4 ± 1,7 мг. Активность как щелочной, так и кислой РНКазы в коре, подкорке и стволовой части мозга выше, чем у Wistar. Уровень активности (фермента) АХЭ в продолговатом мозге 713 ± 22, а в подкорковых образованиях 841 ± 19 (выше, чем у Wistar). Коэффициенты долгосрочной памяти 13,4 ± 2,2 и 1,14 ± 0,02; краткосрочной памяти 0,044 ± 0,002. Крысы высоковозбудимы, со слабым тормозным процессом [204] — удобные биомодели в нейрофизиологии, фармакологии, гигиене.

У линий CC57BR-fi рецессивный ген, жизнеспособность гомозигот понижена, аномалии поведения, обусловленные поражением лабиринта и центральной нервной системы, микрофтальмии.

У крыс WAG/GSto поведение эмоциональное, высокий уровень амбуляции в открытом поле и активности в колесе. Хорошо ориентируются

в лабиринте. Быстро адаптируются к изменениям окружающей среды [206, 207, 208].

Строение и функции головного и спинного мозга *мыши* принципиально такие же, как и у других млекопитающих. Головной мозг взрослой мыши весит 0,27 г. Животные линии BALB/cJLac не имеют мозолистого тела в мозге (этот признак наследуется полигенно с эпистатическим взаимодействием генов). Нервный пучок свода часто сталкивается с передней комиссурой, которая у некоторых мышей BALB/c перемещена и проходит позади или через нервный пучок свода, дефект обусловлен полигенным аддитивным наследованием с пороговым проявлением. Самки имеют самый высокий вес мозга как абсолютный, так и относительный к весу тела из всех испытанных линий; относительный вес мозга довольно высок и у самцов.

У линий DBA/1J Lac защитные дозы некоторых противосудорожных лекарств как и для мышей DBA/1 в целом следующие: хлорпромазин PD_{50} = = 4,8 мг/кг; мепробамат PD_{50} = 4,5 мг/кг; резерпин PD_{50} = 5,0 мг/кг. У линий DBA/2J аудиогенные припадки можно вызвать у 100% мышей в возрасте 35 дней и у 5% — старше 55 дней [604]. Ранее предполагалось, что аудиогенный шок связан с метаболическим дефектом, который детерминируется генетическим локусом, расположенным вблизи локуса dilution на 9-й хромосоме. Теперь доказано, что эти локусы не сцеплены, так как рекомбинация между ними происходит с частотой 0,51 ± 0,013 [138]. Относительно резистентны к летальному действию озона [235].

Линии DBA/2J обладают хорошей способностью к «запоминанию» экспериментальных задач с избеганием электрического тока в сравнении с B6, слабой склонностью к потреблению алкоголя [604]. Симптомы хронической недостаточности магния в рационе более выражены, чем у B6 [58].

В заключение этой части стоит напомнить, что у всех млекопитающих головной и спинной мозг покрыт тремя оболочками. Твердая мозговая оболочка состоит из листков, выстилающих полости черепа. Между листками расположены пространства, называемые венозными пазухами, или венозными синусами (sinus venosi), в них собирается кровь из вен головного мозга, области глазницы и черепных костей. Из синусов кровь поступает во внутреннюю яремную вену.

В табл. 60 представлены биомодели для исследования и оценки мозгового кровообращения и средств его коррекции.

Между твердой мозговой оболочкой спинного мозга и надкостницей позвоночного канала имеется эпидуральное пространство, которое предохраняет спинной мозг от повреждений и способствует его смещению во время изменений положения позвоночника.

Кроме твердой, имеются еще паутинная и мягкая мозговые оболочки головного и спинного мозга.

Таблица 60

Экспериментальные биомодели для изучения веществ, применяемых при лечении нарушений мозгового кровообращения и мигрени

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модель локальной ишемии мозга, вызванной перевязкой средней мозговой артерии	Крысы	Аутбредные	♀ ♂	300-350 г	5-12 мес.
Модель глобальной ишемии мозга при билатеральной окклюзии общих сонных артерий в сочетании с контролируемой гипотензией	Крысы	Аутбредные	♀ ♂	300-350 г	5-12 мес.
Моделирование субарахноидального кровоизлияния путём введения крови под оболочки мозга	Кошки	Аутбредные	♀ ♂	3-5 кг	1-7 лет
Модель воспроизведения интрацеребральной геморрагии	Крысы	Белые аутбредные	♂	300-350 г	9-10 мес.
Модель спазмов мозговых сосудов, вызванных серотонином — 20 мкг/кг внутривенно	Кошки	Аутбредные	♀ ♂	3-5 кг	1-7 лет

ЭЭГ и МЭГ в биомоделировании

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) и магнитоэнцефалограмма (МЭГ) являются *единственным объективным показателем* работы головного мозга человека и животных в *динамике*. Они отражают, главным образом, постсинаптическую активность нейронов коры, но не их потенциалы действия и не активность корковых глиальных клеток.

Положительное отклонение потенциала ЭЭГ и МЭГ вызывается либо возбуждающими постсинаптическими потенциалами в глубинных слоях коры, либо тормозными постсинаптическими потенциалами в поверхностных её слоях, а отрицательное отклонение — противоположными факторами.

Биофизические свойства нейронов человека сходны с активностью нервных клеток животных. Потенциал покоя нейронов составляет от –50 до –80 мВ, а их потенциал действия от –60 до –100 мВ при длительности 0,5–2 мс. Потенциалы действия в нейронах возникают в области аксонного *холмика* и распространяются по аксону, по телу и дендритам клетки, с частотой импульсации до 100 Гц.

У человека и животных между парой электродов или между одним из таких электродов и индифферентным электродом, например, на мочке уха, у человека и в кости носовых пазух животных наблюдаются непрерывные колебания потенциала. Они называются электроэнцефалограммой (ЭЭГ) или

электрограммой (ЭГ). Частота регистрируемых колебаний составляет от 1 до 50 Гц, а их амплитуда до 90—120 мкВ.

Частота и амплитуда волн ЭГ зависит от вида животного, расположения электродов и степени бодрствования. Впервые электрические изменения в мозгу в ответ на стимуляцию сенсорных органов зарегистрировал в 1875 г. Ричард Катон. В 1929 г. Г.Бергер подтвердил данные Р.Катона уже без стимуляции органов и зафиксировал спонтанные биопотенциалы на коже головы человека, а в 1935 г. Эдриан Мэтьюз классифицировал эти ритмы.

Ритмы ЭГ индуцируются главным образом активностью подкорковых структур, особенно таламуса. При декортикации ритмичная активность таламуса не изменяется. При изучении глубинных структур зрительных бугров обнаружено множество таламических пейсмекеров, генерирующих и поддерживающих ритмичную активность. Выраженным синхронизирующим и десинхронизирующим действием на таламус обладает ретикулярная формация.

У *кроликов* к 10—15-му дню со дня рождения цитоархитектоника коры приобретает вид, свойственный взрослому животному. К этому же времени устанавливается биохимическое и электроэнцефалографическое созревание коры. Спонтанные электрические колебания коры головного мозга впервые появляются у крольчонка старше пяти дней. Электрическая активность коры головного мозга становится сформированной к 10—15-му дню постнатальной жизни кролика. Новорожденный кролик не приспособлен к самостоятельной жизни.

Спонтанные электрические потенциалы коры головного мозга у *морской свинки* регистрируются на 46—49-й день эмбриональной жизни и становятся еще более выраженными у новорожденных. Морские свинки и куры рождаются с хорошо сформированной (морфологически, биохимически и электроэнцефалографически) центральной нервной системой, выполняющей многообразные сложные реакции.

У *крыс* слабо выраженные электрические потенциалы коры головного мозга регистрируются на пятый день после рождения, и нормальная ЭЭГ отмечается с 15-го дня, хотя морфологическое развитие коры заканчивается раньше, к 10-му дню.

Спонтанные электрические потенциалы коры головного мозга у *морской свинки* регистрируются на 46—49-й день эмбриональной жизни и становятся еще более выраженными у новорожденных. Морские свинки и куры рождаются с хорошо сформированной (морфологически, биохимически и электроэнцефалографически) центральной нервной системой, выполняющей многообразные сложные реакции.

Как и волны ЭЭГ, вызванные потенциалы (ВП) отражают не импульсацию, а прежде всего синаптическую активность нервных клеток. Если регистрировать ВП в разных слоях коры, то форма ВП будет меняться: первоначальное положительное отклонение (верхние слои) исчезнет и вместо него

появится первичная отрицательная волна с коротким латентным периодом. Нижние слои, иными словами, афферентные импульсы, вызывают деполяризацию нейронов IV – V слоев коры.

Биопотенциалы записываются как с поверхности обнаженной коры (ЭКоГ), так и с кожи головы. В последнем случае получают интегральную электроэнцефалограмму (ЭЭГ). Записи ЭЭГ в принципе те же, что и в случае ЭКоГ, но в связи с большим электрическим сопротивлением амплитуда зубцов и частота волн ЭЭГ меньше.

У *животных* и *человека* при закрытых глазах регистрируется основной α-ритм (α-волны с частотой 8–12 Гц, в среднем 10 Гц) или синхронизированная ЭЭГ. При открытых глазах или поступлении сигналов от других органов чувств α-волны исчезают (блокада α-ритма) и сменяются β-волнами с большей частотой (14–30 Гц, в среднем 20 Гц) и меньшей амплитудой. Это десинхронизированная ЭЭГ. Более медленные и высокоамплитудные колебания — θ-волны (тета-ритм 4–7 Гц, в среднем 6 Гц) и δ-волны (дельта-ритм 0,5–3,5 Гц, в среднем 3 Гц), но в норме у людей в отличие от животных они выявляются только во сне. В ЭЭГ детей характерны более медленные и нерегулярные ритмы даже в бодрствующем состоянии. «Созревание» четкого α-ритма у детей происходит к 5–7 годам, у животных же (*мини-свиньи, собаки, кошки, кролики, крысы и т.д.*) низкочастотные ритмы в бодрствующем состоянии присутствуют на протяжении всей жизни. При разложении ЭЭГ быстрым преобразованием Фурье выявляется, что спектральные мощности плотности животных значительно обеднены в высокочастотной области. Кластерный анализ, проведенный нами, показал, что единой соотносимой частотой у человека и разных животных является частота 9 ± 0,75 Гц, причем θ- и δ–волны у животных несут гораздо большую информационную содержательность, чем у человека. У человека же основные информативные характеристики лежат между верхними значениями θ-ритма и нижними и средними δ-ритма. Это следует строго учитывать при биомоделировании процессов деятельности головного мозга на основе анализа ЭЭГ и ЭКоГ.

При движении электрических зарядов возникает также магнитное поле. Мозг генерирует как электрические, так и *магнитные* волны. Магнитные поля можно зарегистрировать с помощью высокочувствительных датчиков на основе сверхпроводящих квантовых интерференционных устройств. Преимущество этой методики перед ЭЭГ заключается в *повышенной точности* локализации очага корковой активности, поскольку сигналы от соседних участков не накладываются друг на друга.

В конце 80-х годов мы провели исследования сравнительной информативности ЭЭГ и МЭГ на базе Института атомной энергии им. И.В. Курчатова. Не вдаваясь в детали, следует подчеркнуть, что ЭКГ и МКГ (магнитокардиограмма) являются практически близнецами и разнятся лишь в более мощной амплитуде МКГ. В то же время ЭЭГ и МЭГ абсолютно несопоста-

вимы по своим амплитудно-частотным характеристикам и информативности. МЭГ имеет несомненные преимущества перед ЭЭГ, поскольку несет большую, а главное, новую информацию о функционировании мозга, действии психотропных средств и т.д. В МЭГ гораздо больше *сопоставимых феноменов между человеком и животным,* в частности, в гораздо большем расширении эквивалентного частотного диапазона. Мы не сомневаемся в исключительной перспективности МЭГ для биомоделирования. Проблема лишь в цене вопроса. Методики МЭГ на основе жидкогелиевых сверхпроводящих материалов дороги и сложны в эксплуатации ввиду огромных затрат по экранированию от магнитных возмущений Земли и окружающих территорий.

Нейрофизиологи и нейрофармакологи, использующие методы визуализации для замены экспериментов над животными, как правило, испытывают трудности с привлечением средств для своей работы. Так, требуется не менее 3–5 лет, чтобы обеспечить финансирование и развертывание мощностей по МЭГ мозга во вновь создаваемых центрах. МЭГ используется в единичных лабораториях США и стран Европы. Для сравнения, Япония имеет 20 лабораторий магнитной энцелофалографии (МЭГ).

Применяемые стратегии финансирования исследований имеют тенденцию не поощрять замену, отказ от использования животных, а находить альтернативы в виде оптимальных подходов в биомоделировании. Развитие новых методов по замене вивисекционных экспериментов над животными рассматривается как пограничная деятельность. Внедрение принципиально новых технологий определяет прогресс в биологии и медицине. Например, аппарат отображения при помощи *магнитного резонанса* (MRI) имеет всё увеличивающееся поле применений, и может в настоящее время использоваться для изучения количественных изменений гематоэнцефалического барьера пациентов с рассеянным склерозом или с опухолями. Изучение человека при помощи спектроскопии магнитного резонанса может ускорить разработку лекарств, сокращая затраты и использование животных.

Методы, подобные магнитному резонансу или магнитной энцефалографии, не являются альтернативами сами по себе, но они станут таковыми, если их использование позволит сократить эксперименты на животных, в то же время приблизив их к человеку.

Многие исследователи хотели бы использовать сложное визуальное оборудование отображения, подобное аппарату отображения при помощи магнитного резонанса, которое позволит им изучать как людей, так и животных, но они не имеют доступа к этим современным технологиям.

Психические расстройства стали теперь существенной причиной недееспособности в мире, превращая исследования мозга и поведения в стратегически важное направление. Методы *нейровизуализации* представляют собой ценную *замену экспериментов* над животными. Прогресс в нейробио-

логии достигнут при помощи интеграции неразрушающих, гуманных методов отображения информации с молекулярными и клеточными подходами. Ревизия методов, применяемых в нейробиологии, показала, что для комплексных исследований требуются очень большие объёмы финансирования.

Биомодели для оценки психотропных воздействий

В приводимых ниже таблицах представлены биомодели аутбредных и инбредных животных, наиболее часто используемых при изучении психогенных воздействий и испытаниях средств психотропного действия.

Более подробное описание и правила пользования этими таблицами даны в табл. 6 (гл. 2) при объяснении биомоделей для оценки острой и хронической токсичности.

Таблица 61

Экспериментальные и генетически обусловленные биомодели для изучения антидепрессивных эффектов веществ

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Оценка влияния на условные рефлексы	Собаки Хомячки	Аутбредные Аутбредные	В С В С	10-25 кг 120-125 г	1-7 лет 6-18 мес.
Модель оценки по тесту отчаяния	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
Моделирование по тесту агрессивного поведения	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
Изучение влияния на общее состояние и простые поведенческие реакции	Мыши	Белые аутбредные	С	40-50 г	3-10 мес.
Модель оценки по тесту “выученной беспомощности”	Крысы	Аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
Моделирование по тесту реактивного и резерпинового депрессивноподобных состояний (резерпин 0,1мг/кг, подкожно)	Кошки	Аутбредные	В С	3-5 кг	1-7 лет
Моделирование депривации, «депрессии» и иных состояний по нейрофармакологическим тестам:					
a. влияние на эффекты – резерпин 2,5 мг/кг мышам и 4 мг/кг крысам, внутрибрюшинно – тетрабеназин 40мг/кг, внутрибрюшинно	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
b. влияние на эффекты – нейролептики (трифтазин или метеразин) 3-6 мг/кг, внутрибрюшинно	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.

Окончание табл. 61

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
c. влияние на эффекты – L-дофа 100-200 мг/кг и 500 мг/кг, внутрибрюшинно	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
d. влияние на эффекты – фенилэтиламин 100 мг/кг и 10-20-40 мг/кг, подкожно или внутрибрюшинно	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
e. влияние на эффекты – апоморфин 10-25 мг/кг, подкожно	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
f. влияние на эффекты – триптамин 5 мг/кг крысам и 25 мг/кг мышам, в/в	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
g. влияние на эффекты – клофелин 0,1-0,5 мг/кг, в/в или внутрибрюшинно	Мыши Крысы Кошки Кролики	Аутбредные Аутбредные Аутбредные Аутбредные	В С В С В С В С	40-50 г 300-350 г 3-5 кг 2,5-4 кг	3-10 мес. 5-12 мес. 1-7 лет 7 мес.- 4 года
Моделирование депривации, «депрессии» и иных состояний по нейрофармакологическим тестам: h. влияние на эффекты – фенамин 2,5-5-7,5-10 мг/кг мышам, подкожно, 0,5-1 мг/кг, в/в-кошкам и кроликам	Мыши Кошки Кролики	Аутбредные Аутбредные Аутбредные	В С В С В С	40-50 г 3-5 кг 2,5-4 кг	3-10 мес. 1-7 лет 7 мес.- 4 года
i. влияние на эффекты – 5-окситриптофан 50 и 300 мг/кг, внутрибрюшинно	Мыши Кролики	Аутбредные Аутбредные	В С В С	40-50 г 2,5-4 кг	3-10 мес. 7 мес.- 4 года
j. влияние на действие – ареколин 0,25-0,5 мг/кг, – галантамин 1-2мг/кг, – физостигмин 0,1-0,2 мг/кг внутривенно, – оксотреморин 0,25-0,5 мг/кг, внутрибрюшинно	Кролики Кошки Мыши	Аутбредные Аутбредные Аутбредные	В С В С В С	2,5-4 кг 3-5 кг 40-50 г	7 мес.- 4 года 1-7 лет 3-10 мес.
Исследование антидепрессантов биохимическими методами	Крысы Кошки Хомячки	Аутбредные Аутбредные Аутбредные	В С В С В С	300-350 г 3-5 кг 120-125 г	5-12 мес. 1-5 лет 6-18 мес.
Модель для тестов низкой активности «в колесе» (5,8) и слабой активности в «открытом поле» (6,0), связанными с очень высоким уровнем декарбоксилазы глутаминовой кислоты в мозге	Мыши	Линия СВА/Н-Т6	С	30-40 г	3-10 мес.

Таблица 62

Экспериментальные и генетически обусловленные биомодели для изучения седативных и транквилизирующих эффектов веществ и физических факторов

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Моделирование конфликтной ситуации (вариант Vogel-a)	Крысы	Аутбредные	В С	300-350 г	5-12 мес.
Моделирование по методу четырех пластин Модель условного закапывания пищи	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	В С В С	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
Модель для изучения поведения в «открытом поле» мышей с активным и пассивным типами эмоционально-стрессовых реакций	Мыши	Линии C57B1/6 и BALB/C	В С	30-40 г	3-10 мес.
Исследования по расширенному изучению анксиолитической активности	Крысы Мыши Хомячки	Аутбредные Аутбредные Аутбредные	В С В С В С	300-350 г 40-50 г 120-125 г	5-12 мес. 3-10 мес. 6-18 мес.

Таблица 63

Экспериментальные и генетически обусловленные биомодели для изучения нейролептических эффектов веществ и физических факторов

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Поведенческие методы: влияние на модель для оценки ориентировочно-двигательной реакции и локомоторной активности	Мыши Крысы	Аутбредные Аутбредные	В С В С	40-50 г 300-400 г	3-10 мес. 5-12 мес.
Модель для оценки влияния нейролептиков на условные рефлексы	Мыши Крысы	Аутбредные Аутбредные	В С В С	40-50 г 300-400 г	3-10 мес. 5-12 мес.
Модель для изучения каталептогенных свойств веществ	Мыши Крысы	Аутбредные Аутбредные	В С В С	40-50 г 300-400 г	3-10 мес. 5-12 мес.
Модель для изучения искусственной гипотермии по влиянию на ректальную температуру	Мыши Крысы	Аутбредные Аутбредные	В С В С	40-50 г 300-400 г	3-10 мес. 5-12 мес.
Модель оценки влияния на угнетение “стартл-реакции” и ее препульсовое ингибирование	Крысы	Аутбредные	С	250-300 г	4-5 мес.
Модель для изучения влияния на спровоцированную агрессивность	Мыши Крысы	Аутбредные Аутбредные	С В С	40-50 г 300-350 г	3-10 мес. 5-12 мес.

Продолжение табл. 63

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Моделирование стерео-типного поведения, вызванного:					
a. введением апоморфина 0,3-1 мг/кг, подкожно мышам и 4 мг/кг крысам,	Крысы Мыши	Аутбредные Аутбредные	в с в с	300-350 г 40-50 г	5-12 мес. 3-10 мес.
b. введением малых (пре-синаптических) доз апо-морфина (0,01-0,15 мг/кг, подкожно)	Крысы	Аутбредные	в с	300-350 г	5-12 мес.
c. формированием амфета-миновой стереотипии (2,5 мг/кг, подкожно)	Крысы	Аутбредные	в с	300-350 г	5-12 мес.
Моделирование феномена “вертикализации”, вызван-ного введением апоморфи-на (2-5 мг/кг, подкожно)	Мыши	Аутбредные	в с	18-25 г	2-3 мес.
Моделирование амфетами-новой гиперактивности (2,5-10 мг/кг, подкожно)	Мыши	Аутбредные	в с	30-40 г	3-10 мес.
Модель 5-окситриптофано-вого гиперкинеза (300 мг/кг, внутрибрюшинно)	Мыши	Аутбредные	в с	30-40 г	3-10 мес.
Моделирование ареколино-вого тремора (25 мг/кг, подкожно)	Мыши	Аутбредные	в с	30-40 г	3-10 мес.
Моделирование эметичес-ких проявлений, вызванных апоморфином (0,1 мг/кг, в/в)	Собаки	Аутбредные	с	10-25 кг	1-7 лет
Модели для определения нейрорецепторного про-филя нового соединения	Крысы	Аутбредные	в с	300-350 г	5-12 мес.
Животные для биохимичес-ких и других дополнитель-ных методов, используе-мых для определения дискинетического потен-циала нейролептиков и для более углублённого анализа их действия на моноаминергические системы	Крысы	Аутбредные	в с	300-350 г	5-12 мес.
Биомодель агрессивного (драчливого) поведения для оценки нейролептиков и кальмативов	Мыши	Линия C57BL/BJ	с с	30-40 г	3-10 мес.
Биомодель для оценки и дифференцирования психо-тропных веществ и инкапа-ситантов по уровню эмоциональности 52-58%	Мыши	Линия C3H/HeLac	с	30-40 г	3-10 мес.

Окончание табл. 63

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Биомодель 70%-ного блокирования активности аминазином (4 мг/кг) в тесте «открытого поля»	Мыши	Линия DBA/2J	в с	30-40 г	3-10 мес.
Высокочувствительная биомодель УРАИ (условная реакция активного избегания) для фармакологии, токсикологии, физиологии	Мыши	Линия DBA/2J	в с	30-40 г	3-10 мес.
Биомодель чувствительности к аминазину (62% животных неактивны в тесте «открытого поля» после введения 4мг/кг)	Мыши	Линия AHeJ	в с	30-40 г	3-10 мес.

Каждый исследователь, занимающийся исследованием эффектов и поиском психотропных средств, понимает, что не существует раз и навсегда признанных и надежных методик. Несмотря на то, что нами была проведена большая работа по систематизации методик для оценки психотропных средств, они весьма условны для оценки и экспертизы действия психогенных физических факторов, например, инфразвука или иных упругих акустических волн. Но многочисленность и относительная ограниченность этих методов связана со сложностью моделируемой системы – психики. При интерпретации результатов в этом случае мы уходим из предметной области нейрофизиологии и психофармакологии в философские сферы чувственности общественного человека. А в этой сфере проблемы биомоделирования становятся до непреодолимости сложными, что в гл. 40 и будет проиллюстрировано.

Глава 24 ЦЕНТРАЛЬНЫЕ УРОВНИ УПРАВЛЕНИЯ

Слово *nervus* древние римляне использовали для обозначения любого волокна в теле человека или животного — связки, сухожилия, а также *нервов* в нашем сегодняшнем понимании. Со временем это слово стало использоваться только в последнем смысле.

В 1891 г. немецкий анатом X. Вальдейер счел нужным заменить слово «нерв», потому что оно означало только длинные отростки нервных клеток, видимые под микроскопом. В своих поисках названия всей нервной клетки в целом он обратился к греческому эквиваленту этого латинского слова — *neuron* и назвал её *нейроном*.

Небольшие по размеру сильно ветвящиеся отростки нервных клеток называются *дендритами (*от греч. *dendron)* — дерево, которое эти отростки напоминают по форме. Длинный неветвящийся отросток получил название *аксон (*от греч. *axon* — ось). Аксон одного нейрона обычно разветвляется на конце, соединяясь с дендритами другой клетки или ее телом. Но истинного соединения и слияния не происходит — между мембраной аксона и мембраной другой клетки остается промежуток около 200 ангстрем. Такое соединение называется *синапсом.* По-гречески *synapsis* — соединение, связь; это в действительности область соприкосновения нервных клеток друг с другом.

В этой главе мы рассмотрим биомодели на спинальном уровне ЦНС, периферической нервной системы и иные сравнительные аспекты функционирования нервной системы.

Цереброспинальный уровень

В биомоделировании на уровне центральной и периферической нервной системы часто прибегают к основам теории автоматического регулирования (см. гл. 1), используя показатель уровня демпфирования системы, который обеспечивает стабильность регуляции. Рассмотрим пример терморегуляции, в котором участвуют периферические нервы, рецепторы и высшие уровни ЦНС. Естественно, что в нервном волокне должен быть оптимальный сигнал, он не должен затухать, но и не должен нейрохимически «взорвать» волокно по типу флаттера. Кожные рецепторы — это *наружные датчики*. Тонус мышц, их дрожание, изменение кровотока, закрытие пор для теплоизоляции и многие другие проявления — это *исполнительный уровень*, а ЦНС — это *система регуляции*. Тогда: $x^* = (\alpha - \beta y)x$ описывает скорость реагирования системы в регуляции теплопродукции, а $y^* = (yx - \delta)\ y$ отражает реакцию системы по теплоотдаче.

При этом: x, y — системы соответственно теплопродукции и теплоотдачи. Скорость x^* пропорциональна x, но коэффициент пропорциональности $\alpha - \beta y$ тем меньше, чем больше теплопродукция. И наоборот, коэффициент $yx - \delta$ тем больше, чем больше теплоотдача.

Решения уравнения показывают, что система имеет колебательный характер, но постоянно стремится к срединной точке равновесия, когда $x \approx y$, $x^* \approx y^*$ (рис. 5).

На рис. 5 изображена диаграмма авторегулирования процесса, когда повышение температуры среды (*ab*) включает механизмы теплопередачи (*bc*), падение температуры (*cd*) усиливает теплопродукцию (*da*). Этот процесс плавного регулирования терморегуляции происходит до тех пор, пока система придет к некоему уровню равновесия (*e*). В реальности этого не может быть у теплокровных, у которых система регулирования стремится к (*e*), но никогда ее не достигает, оставаясь близкой к (*e*) (но не равной).

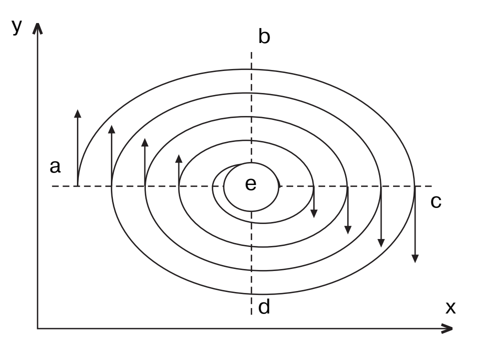


Рис. 5. Динамика терморегуляции при градуальном изменении температуры

На рис. 6 представлены другие состояния уровня терморегуляции для экстремальной ситуации, например при брутальной инфекционной гипертермии. В этих случаях система перепрыгивает из точки (a) в точку (b) и дальнейшее дви-

жение может переходить по эллипсу (bf). Если на уровне (bf) система будет достаточно оптимизирована, она перейдет в режим градуального регулирования (рис. 5), если нет – то произойдет скачкообразное перемещение на уровень (cd). В ином случае, например при падении человека в ледяную воду, мы можем столкнуться со скачкообразным смещением с уровня (bf) на уровень (ag), но следующие действия будут аналогичны вышеописанным.

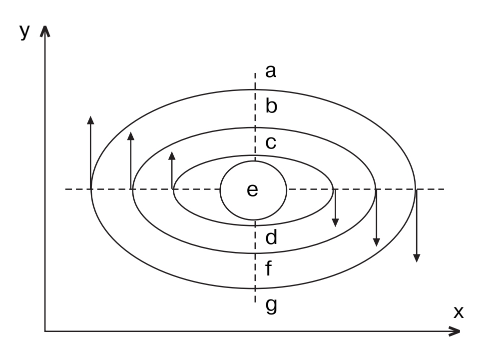


Рис. 6. Динамика терморегуляции при скачкообразном изменении температуры

Для поддержания уровня равновесия должны включаться механизмы *опережающего управления*, когда сигналы идут не через десятки релейных станций, в которых оцениваются, интегрируются, анализируются многочисленные сигналы, а непосредственно к периферическим волокнам с командами для исполнительных органов. Поэтому мы согласны с теми авторами, которые считают периферические нервы намного более сложными объектами, нежели простое проводящее волокно. В экстренных ситуациях ожидания команд «сверху» чревато негативными последствиями. Это потом все будет оценено и сбалансировано, но *в экстренных ситуациях* необходимо мгновенное, автономное реагирование и *внутреннее биомоделирование ситуации*. Мы еще приведем сравнительные данные терморегуляции у различных животных, а теперь рассмотрим некоторые другие аспекты биомоделирования.

Ниже представлены биомодели (табл. 64) для изучения формирования и развития судорожных реакций и исследования средств антиконвульсивного действия на уровне ЦНС и периферической нервной системы.

Таблица 64

Генетически обусловленные и экспериментальные биомодели для изучения противосудорожного действия веществ

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модели для изучения противосудорожного действия веществ: a. проба с коразолом 50-120 мг/кг, подкожно b. проба с пиротоксином 2,5 мг/кг, подкожно c. проба с бикукуллином 2,7 мг/кг, подкожно d. проба со стрихнином 1,2 мг/кг, подкожно	Мыши	Белые аутбредные	С	19-29 г	2-4 мес.

Продолжение табл. 64

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
e. проба с NMDA или квискалатом 0,2 мг/5 мл для клонических судорог и 3 мг/5 мл для тонических судорог, в желудочки мозга	Мыши	Crl:NMRI BR	С	19-29 г	2-4 мес.
f. проба с аппликацией пенициллина, раствор в концентрации 20000 МЕ/мл, на кору головного мозга	Крысы	Белые аутбредные или линии Wistar	С	180-250 г	2,5-3 мес.
Модель для оценки антиэпилептического действия веществ на линиях животных с генерализованными эпилептическими абсансами	Крысы	Линия	В С	300-350 г	5-12 мес.
Модель аудиогенных судорог – 110 дБ(12 кГц) в течение 60 с	Мыши	Линии DBA/2J	В С	6-10 г	21-22 дня
Модель эпилептического статуса при введении НСТ в дозе 5,5 ммоль/кг, разведенной в 3,5 мл/кг физиологического раствора, в/м	Крысы	Белые аутбредные	С	220-250 г	3-5 мес.
Модель для оценки противосудорожного действия веществ (проба с камфорой – 1 г/кг, подкожно)	Мыши	Белые аутбредные	С	20-24 г	2-3 мес.
Модель для оценки противосудорожных эффектов по методике киндлинга	Крысы	Белые аутбредные или линии Wistar	В С	250-300 г	5-12 мес.
Моделирование эпилептогенного хронического очага коры мозга, вызванного аппликацией кобальта у крыс – на кору левого полушария: 1,5 мм вперёд от брегмы и 1,5-2 мм латеральнее сагитального шва	Крысы	Белые аутбредные	С	180-220 г	3-4 мес.
Биомодель гиперактивных животных для изучения механизмов предрасположенности к аудиогенным судорогам, с высоким уровнем серопротеинсвязанного йода (преимущественно у самок)	Кролики	Линия ACEP/J	В С	2,4 кг	7 мес.- 4 года
Модель парциальных судорог, вызванных аппликацией оксида алюминия – на дорзальный гиппокамп или миндалину	Кошки	Аутбредные	В С	3-7 кг	1-7 лет
Модель инсулинзависимых судорог	Мыши	A2G/Lac	В С	30-40 г	3-10 мес.

Окончание табл. 64

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Биомодель аутогенной эпилепсии	Крысы	Линия Крушинского–Молодкиной	♀♂	250-300 г	5-12 мес.
Биомодель аудиогенных судорог (в 100%) и аудиогенного шока	Мыши	Линии DBA/2J DBA/2JY	♀♂	15-30 г	35 дней
Биомодель аудиогенных судорог у 80-95% животных	Крысы	Сток КМ	♀♂	300-350 г	5-12 мес.

Спинной мозг является важнейшим регуляторным и исполнительным уровнем ЦНС одновременно. Он заключен в позвоночном канале и покрыт тремя оболочками, между которыми имеются эпидуральное, субдуральное и подпаутинное пространства. В шейной и поясничной частях спинного мозга имеются утолщения. Средней бороздой и срединной щелью спинной мозг разделяется на правую и левую половины. В разрезе спинной мозг округлой формы, в центре его находится спинномозговой канал.

Важнейшей функцией ЦНС является обеспечение локомоции. Считается, что они координируются высшими отделами головного мозга, но запрограммированы на уровне спинного. По-видимому, у человека есть спинальные локомоторные центры, что может быть смоделировано на спинальном, курарезированном животном. Чередующиеся залпы мотонейронов сгибателей и разгибателей напоминают их разряды при ходьбе (см. табл. 65).

Серое вещество спинного мозга концентрируется вокруг центрального канала и имеет форму крыльев бабочки. Боковые рога, находятся в грудных сегментах спинного мозга, в которых заложено наружное симпатическое ядро Якобсона. В верхние рога сегментов спинного мозга входят чувствительные нервные пучки, а из нижних рогов соответствующего сегмента отходят корешки двигательных нервов, которые объединяются в один смешанный спинномозговой нерв [402]. От спинного мозга отходят с правой и левой стороны 2-4 десятка спинномозговых нервов, что соответствует числу позвонков. В конечном отделе спинной мозг суживается, образуя мозговой конус, и оканчивается на уровне поясничных позвонков.

С помощью гистохимических методов показано, что ЦНС имеет ряд интегративных, нисходящих трактов. Так норадренергическая и дофаминергическая системы простираются от голубого пятна к спинальным нейронам. Иммунофлуоресцентными методами установлено наличие нисходящих серотонинэргических трактов от ядер шва до спинальных нейронов. Полагают, что они участвуют в системной регуляции не только локомоции, но и соматосенсорной регуляции и вегетативных функциях.

Спинной мозг структурно является как бы *негативом головного*, поскольку его серое вещество покрыто белым веществом спинного мозга. Белое вещество состоит из нервных волокон, которые создают чувствительные (афферентные, восходящие, центростремительные) и двигательные (нисходящие, центробежные) проводящие пути. На этом уровне обеспечиваются сложные нейрохимические процессы центральной и периферической нервной системы [101, 237, 228, 629]

Спинной мозг достаточно термочувствителен. У *собак, кошек* и *крыс* при повышении температуры спинного мозга по всей его длине лишь на несколько десятых долей градуса наблюдаются одышка, расширение кровеносных сосудов и угнетение термогенеза. Охлаждение спинного мозга вызывает дрожь, но для этого требуется значительное изменение температуры.

У *морской свинки* для запуска терморегуляторных реакций достаточно локального изменения температуры в области шейного отдела спинного мозга. Термочувствительность клеток спинного мозга уступает клеткам переднего гипоталамуса, однако, роль каждой из них в локальном изменении температуры до конца не изучена. Мало известно о локализации и морфологии структур, обусловливающих термочувствительность спинного мозга и его взаимоотношения с температурочувствительными структурами дорсальной стенки брюшной полости и в мускулатуре.

Чем более организовано животное, тем большее количество двигательных волокон входит в состав белого вещества; так, у *собак* двигательные волокна составляют 10% общей массы белого вещества спинного мозга, у *мини-свиней* — 15, у *обезьян* — 20, а у *человека* — 30%.

Таблица 65

Генетически обусловленные и экспериментальные биомодели для изучения механизмов атаксии и прогрессивного паралича

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Биомодель атаксии и прогрессивного паралича с регрессивными явлениями дегенерации коры мозжечка, развивающейся с 2-х месяцев	Кролики	Линия AX/J (семейство V)	в с	3500 г	7 мес.- 4 года
Модель прогрессивного паралича задних конечностей (в возрасте 6-10 мес.) с явлениями миопатии и дегенерации колонны спинного мозга	Хомячки	Линия 12.14	с	120 г	6-18 мес.

Спинной мозг выполняет проводниковую функцию. В нем проходят нервные импульсы с периферии в головной мозг и из центров на периферию. Центры спинного мозга обеспечивают большое количество двигатель-

ных рефлекторных актов, поддерживают тонус поперечнополосатой мускулатуры, обеспечивают дефекацию и регуляцию функций мочеполовой и вегетативной нервной системы. Разрушение спинного мозга выше III—V шейных сегментов спинного мозга ведет к параличу дыхания и смерти.

Центральный спинномозговой канал, субарахноидальное пространство и полости желудочков мозга заполняет *ликвор* (цереброспинальная жидкость).

Нейровегетативная регуляция

Периферические нервы образуются тысячами длинных волокон. Нервы, отходящие от спинного мозга, называются спинномозговыми, а от головного мозга — черепно-мозговыми. Судя по тому, какой характер раздражений проводят нервные волокна и в каком направлении идут нервные импульсы, нервы разделяются на афферентные (чувствительные) и эфферентные (двигательные, или секреторные). Нервы состоят из пучка нервных волокон, которые могут быть мякотными (миелиновыми, т. е. покрытыми миелиновой оболочкой) и безмякотными (немиелиновыми). Миелиновая оболочка образована швановскими клетками и разделена перехватами Ранвье на сегменты длиной от 0,1 до 1 мм. Все нервные волокна имеют соединительную оболочку, состоящую из эпиневрия, периневрия и эндоневрия. Эпиневрий покрывает весь нервный ствол, периневрий — лишь группы нервных волокон, а эндоневрий одевает каждое нервное волокно и выполняет не только защитные, но и специфические функции [15, 276, 311]. В толще нервного ствола имеются нервы нервов и собственные кровеносные и лимфатические сосуды. Кроме мякотных волокон, в каждом нерве находятся и безмякотные нервные волокна, относящиеся к вегетативной нервной системе.

Число спинномозговых нервов у животных соответствует количеству сегментов спинного мозга. К каждому спинномозговому нерву от пограничного симпатического ствола присоединяются соединительные ветви.

В отличие от *человека*, у *животных* обычно имеется пять-шесть хвостовых нервов, которые разделяются на дорсальные и вентральные ветви.

У *млекопитающих животных*, как и у *человека*, имеется 12 пар черепномозговых нервов, из них только два нерва имеют одни афферентные волокна (слуховой и зрительный), остальные, кроме афферентных, содержат и эфферентные волокна и являются смешанными нервами. В связи с этим в центрах смешанных черепно-мозговых нервов выделяются ядра чувствительные и двигательные (секреторные).

Вегетативные нервы существенно отличаются от двигательных (соматических) нервов, так как состоят из преганглионарных и постганглионарных волокон. Преганглионарные волокна в отличие от постганглионарных по-

крыты мякотной оболочкой. Центры вегетативной нервной системы размещены во всех отделах коры головного мозга, главным образом в лобных и теменных долях, подкорковых образованиях ствола мозга (nucleus caudatus, putanem, globus pallidus, tuber cinereum, corpus mammilare, thalamus opticus), стенках третьего и четвертого мозговых желудочков, в гипоталамусе и ретикулярной формации.

Вегетативную нервную систему разделяют на *симпатический* и *парасимпатический* отделы. Выделяется третий отдел вегетативной нервной системы – энтеральный, к которому относятся интрамуральные автономные нейроны интестинальных органов, функционирующие независимо от команд ЦНС. Центры парасимпатического отдела нервной системы заложены в среднем, продолговатом мозгу и в клетках крестцовых сегментов спинного мозга. Центры симпатических нервов заложены в грудино-поясничном отделе спинного мозга.

Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы находятся в сложной функциональной синергии. Возбуждение симпатического нерва вызывает учащение ритма и усиление сердечного сокращения (положительное хронотропное и инотропное действия), расширение зрачка, бронхиол, замедление перистальтики кишечника, скудную секрецию пищеварительных желез, сужение кожных и мышечных сосудов, тогда как коронарные, мозговые, легочные сосуды расширяются. Возбуждение парасимпатических нервов сопровождается отрицательным хроно- и инотропным действием на сердце, сужением зрачка и бронхиол, значительным усилением перистальтики желудочно-кишечного тракта, спазмами сфинктеров, расширением сосудов тазовых органов и сужением коронарных сосудов. Через парасимпатические волокна можно усиливать симпатический эффект и наоборот. Некоторые органы не имеют двойной иннервации, так скелетные мышцы, потовые железы, мышцы, поднимающие волосы, и радиальные волокна радужки глаза иннервируются только симпатическими нервами, а ресничная мышца глаза — только парасимпатическим нервом.

В тех случаях, когда органы иннервируются симпатической и парасимпатической системой, доминируют регуляторные влияния последней. Но регуляция гликогенолиза в печени и липолиза в жировых клетках, концентрации свободных жирных кислот и глюкозы в крови, как и иные метаболические процессы находятся в сфере исключительно симпатической системы.

Роль NO в нервной системе

Практически все нейромедиаторы являются производными аминокислот или самими аминокислотами. В последние годы особое внимание привлекла аминокислота *аргинин* (L-Arg) после того как в 1987 г стала известна её роль как эндогенного источника NO или оксида азота. Полагают, что NO образу-

ется из терминального атома гуанидиновой группы L-Arg, при этом дезаминирование ведет к появлению NH, с последующим окислением до NO. Этот процесс регулируется NO-синтазой. Супероксиддисмутаза активирует NO-синтазу, а каталазы её блокируют. Ввиду чрезвычайной краткости жизни NO (от 5 до 20 с) о его наличии судят по локализации NO-синтазы. Одна из трех форм NO-синтазы, являющаяся мозговым энзимом, относится к цитозольным изоферментам.

NO является внутриклеточным *регулятором* и соответствует критериям *нейромедиатора* по наличию ферментов биосинтеза, воспроизводимости эффекта при стимуляции нервов или введения агонистов, блокирование эффектов ингибиторами биосинтеза. Но в отличие от других медиаторов это архипростая молекула, диффундирующая в соседние клетки, обеспечивая *межклеточную интеграцию* во всех тканях, находится в цитоплазме клеток, а не в синапсах.

По-видимому, роль NO в нервной системе значительно важнее, чем сейчас нам представляется. Помимо максимальных количеств NO-синтазы в мозжечке и обонятельной луковице, она наблюдается в 2–5% нейронов гиппокампа, стрио-паллидума и неокортекса. NO-синтаза обнаружена в нейральных пулах других отделов мозга и астроцитах. Индуцибельная NO-синтаза астроцитов ближе к таковой у макрофагов, нейтрофилов, микроглии, клеток эндотелия (гл. 23 и 26) и не зависит от метаболизма Ca^{2+}. Для нейронов характерна цитозольная её форма. Синтез индуцибельной NO-синтазы происходит во всех клетках при *кислородном взрыве*, характерном для *прооксидантного стресса*. Регуляция NO-синтазы зависит от эндогенного или экзогенного NO, например, нитроглицерином.

NO участвует двояко в синаптической передаче, вызывая длительную активацию в неокортексе, стриатуме, гипоталамусе и относительно длительную депрессию в гиппокампе. Введение L-Arg в желудочки мозга приводит к сомногенному эффекту, а введение в этих условиях ингибиторов NO-синтазы препятствует развитию сна и оказывает пробуждающий эффект.

Пересматриваются взгляды на регуляцию психомоторных механизмов в том числе участия NO в воспроизведении ранее выработанных навыков у мышей и крыс. Показана зависимость глюкокортикоидных и κ-опиоидных медиаторных систем от NO в регуляции этих эффектов. NO регулирует процессы привыкания и склонности к употреблению алкоголя у животных, а также пищевую и питьевую мотивации. Этанол подавляет активность NO-синтазы и снижает образование NO в нейронах неокортекса. Стрессогенные нарушения питания, по-видимому, также регулируются NO.

Хотелось бы особо подчеркнуть, что NO участвует как в обеспечении психомоторной активации, так и регуляции страха и депрессий. Ингибиторы NO-синтазы обладают анксиолитическим действием у крыс по стандар-

тным тестам, а также по продолжительности в тесте времени зоосоциального взаимодействия. По-видимому, механизмы NO и NO-синтазы в дальнейшем будут рассматриваться через призму использования в качестве экспериментальной биомодели тревожности и страха и оценки на её основе перспективных и принципиально новых психотропных средств.

Однако понимание роли и места NO в регуляторных процессах ЦНС далеко от завершенности. Так в работах А.А. Каменского и соавторов [357] показано, что L-Arg в дозе 100мг/кг L-Arg не изменял уровень тревожности, а в дозе 250 мг/кг он усиливал проявления пассивно-оборонительных реакций. При выработке навыков с отрицательным подкреплением по тесту УРПИ L-Arg в дозе 250 мг/кг улучшал обучение крыс.

В тех же исследованиях [357] показано, что NO, ухудшая обучение крыс с положительным подкреплением, улучшает показатели УРПИ при болевых раздражениях. Оксид азота в больших количествах вызывает нейродегенеративные изменения вплоть до гибели нейронов, что говорит о цитотоксическом действии. Однако многие авторы склоняются к тому, что нейротоксичность NO обусловлена механизмами, не связанными с NO-синтазой. Исследование роли NO в развитии расстройств деятельности мозга говорит о преимущественно нейрпопротекторном его действии.

NO играет роль не только в ЦНС, но и в периферической нервной системе. Результаты некоторых экспериментов позволяют предположить, что путь L-Arg-NO участвует в сенсорной передаче. NO может сам выполнять функции медиатора в *неадренергических* и *нехолинергических* (non-adrenergic non-cholinergic, NANC) нервах. С другой стороны, NO может быть *модулятором* активности других медиаторных систем.

NO, высвобождающийся не только из нейронов, но и при участии специальных NANC нервов, представляющих чрезвычайно разветвленную сеть, участвует как важнейший регулятор основных органов и систем организма. NANC – нервы принимают участие в иннервации, наряду с адрено-, холино- и пептидергическими системами. Роль NO в системной регуляции организма ещё предстоит изучать и особенно у инбредных и иных чистых линий. Это даст новые, перспективные биомодели для исследований.

Следует подчеркнуть, что основные медиаторы нервного возбуждения (ацетилхолин, дофамин, адреналин, норадреналин, серотонин, ГАМК и т.д.), выделяясь на окончаниях нервных волокон иннервируемых органов, тканей или ганглиев, взаимодействуют со специальными рецепторами, осуществляют передачу нервного возбуждения. Рецепторы являются точкой приложения действия многих лекарственных препаратов и ксенобиотиков. Поскольку NO отвечает *всем критериям*, предъявляемым к *нейромедиаторам*, можно полагать, что расшифровка оксидазотных механизмов будет также способствовать прогрессу в биомоделировании.

Ликвор у человека и животных

Спинномозговая жидкость или ликвор у человека продуцируется главным образом сосудистыми сплетениями. Из боковых желудочков она через монроевы отверстия переходит в III желудочек, откуда по сильвиеву водопроводу попадает в IV желудочек. Из IV желудочка она идёт в центральный канал спинного мозга, а через отверстия сосудистой оболочки — Мажанди и Лушка — в большую цистерну и субарахноидальное пространство. В субарахноидальном пространстве спинного мозга ток ликвора направлен и вниз, и вверх — к головному мозгу.

Из субарахноидального пространства жидкость по периневральным щелям черепных нервов (главным образом обонятельного, зрительного и слухового) и по венам оболочек удаляется в лимфатическую и венозную систему. Жидкость образуется медленно, по 2–3 мл в час. При ускорении эвакуации жидкости усиливается и её продукция.

В организме *взрослого человека* содержится 150–200 мл спинномозговой жидкости, причём на долю цистерн субарахноидального пространства головного мозга приходится 50 мл, на долю желудочков 40–60 мл, остальное количество приходится на долю субарахноидального пространства спинного мозга.

Спинномозговая жидкость, покрывая со всех сторон головной и спинной мозг, играет роль жидкого буфера, защищающего мозг от механических травм. Кроме того, она принимает участие в питании центральной нервной системы и выведении продуктов обмена веществ. Отсюда понятно, что все патологические процессы в нервной системе должны в той или другой степени отражаться на свойствах и составе спинномозговой жидкости. В спинномозговой жидкости человека содержится 0,18–0,33‰ белка, а также 1–2 лимфоцита в 1 мм^3. Нормой считается наличие от 3 до 6 лейкоцитов в счётной камере.

У *животных* ликвор также образуется из крови в сосудистых сплетениях желудочков мозга. Оттекает ликвор у животных главным образом через лимфатические сосуды и вены паутинной оболочки. Следует ещё раз подчеркнуть, что в отличие от животных у человека отток происходит через пахионовы грануляции. Лишь у собак и некоторых крупных животных имеются внутрисинусные пахионовы грануляции.

Давление ликвора у *собаки* в среднем составляет 145 мм вод. ст. (с колебаниями от 30 до 230 мм). Цереброспинальная жидкость собак бесцветная, прозрачная и имеет следующий состав: форменных элементов в 1 мм^3 от 5 до 8; воды 99% и 1% сухого остатка; удельный вес 1,006–1,007; pH 7,4–7,5; щелочной резерв в % CO 42–50; белка 15–20 мг %, молочной кислоты 15–25, сахара 45–77, хлористого натрия 602–683, кальция 5,13–7,44, магния 2,58–3,87, хлора 365–475 и неорганического фосфора 2,82–3,47 мг%. При различ-

ных заболеваниях состав цереброспинальной жидкости меняется, что может служить диагностическим показателем.

Спинномозговая жидкость у *кошек* бесцветная, прозрачная, содержит от 0 до 5 форменных элементов в 1 $мм^3$. Общее количество белка в спинномозговой жидкости 8–16 мг%, количество хлоридов (NaCl) — 670–723, сахара — 57–67 мг%.

Спинномозговая жидкость *кролика* прозрачная, бесцветная, содержит у здоровых животных 5–10 лимфоцитов в 1 $мм^3$, гликогена 0,65–1 (0,91) мг%, сахара 45–79 (65) мг%, молочной кислоты 20–40 мг%; удельный вес — 1,005.

Глава 25 СИСТЕМЫ ВОСПРИЯТИЯ И ПЕРЦЕПЦИИ

Органы чувств в сравнении

Орган зрения. Якоб Фриз в 1818 г. писал: «Там, где речь идет о познании Природы, люди руководствуются тем, что они видят». Человек и животное видят не глазом, а мозгом, — глазом мы лишь воспринимаем. Быстрые скачки глаз длительностью от 10 до 80 мс и амплитудой от долей градуса до 90^0 называются саккадами. Человек воспринимает в виде света электромагнитное излучение в диапазоне от 400 до 700 нм.

Глаз состоит из глазного яблока, защитных и вспомогательных приспособлений глаза (веки, слезная железа, глазные мышцы и фасции). В глазном яблоке имеется три оболочки: наружная фиброзная оболочка, в которой различают прозрачную роговицу и белочную оболочку; средняя сосудистая оболочка, в которой различают собственно сосудистую оболочку, ресничное тело и радужную оболочку; внутренняя оболочка, или сетчатка.

Сетчатка состоит из светочувствительных элементов — колбочек, воспринимающих дневной свет, и палочек, воспринимающих световое раздражение в сумерках. В палочках находится зрительный пурпур (родопсин), который является 11-цис-ретиналем, т. е. альдегидом витамина А. Процесс трансдукции в фоторецепторе начинается с поглощения фотона π–электронами сопряженных двойных свя-

зей ретинала. Чувствительность палочек к свету в 1000 раз превышает светочувствительность колбочек. К глазному яблоку относят хрусталик (lens crystallina) и стекловидное тело (corpus vitreum).

Различают бинокулярное зрение, когда поле зрения одного глаза наслаивается на поле зрения другого глаза, и монокулярное зрение, когда поля зрения правого и левого глаза не совпадают. У *собаки* зрение бинокулярное. Угол между обеими зрительными осями (угол зрения) у различных животных значительно колеблется. Так, у собак он равен 92,5°, у кошек 77°. Амплитуда и частота саккад у большинства животных превосходят таковые у человека, а диапазон воспринимаемых электромагнитных излучений лежит ниже 300 нм для «ночных» и выше 850 нм для «дневных» животных.

Большинству млекопитающих животных присуще восприятие цветового ощущения, и эту функцию выполняют колбочки. Причем наибольшей чувствительностью к цветовому ощущению обладает область так называемого желтого пятна сетчатки, которое у собак отсутствует.

Зрение у *кошек* хорошо развито. На сетчатке глаза много палочек, особенно большое количество их сконцентрировано в центральной ямке. Острота ночного зрения у кошки в *четыре раза больше*, чем у человека, но дневное зрение у кошек в *пять раз хуже* дневного зрения людей. Восприятие кошками цветов подтверждается электрофизическими исследованиями.

Зрение у *кролика* монокулярное. Глаза кролика позволяют осматривать все вокруг, поскольку поле зрения правого и левого глаза наслаивается спереди на 27° и сзади — на 9°. Несмотря на то, что у кроликов удается выработать с помощью метода условных рефлексов дифференцировки на некоторые цвета, многие авторы склонны считать, что у кроликов цветное зрение отсутствует. Объясняют это тем, что дифференцировки вырабатываются не на цвет, а на разности интенсивности источников положительных и дифференцировочных раздражителей.

Глазное яблоко у *кролика* больших размеров и имеет такое же строение, как и у других животных. Глаз кролика имеет три века — верхнее, нижнее и третье, расположенное во внутреннем углу глаза. Под третьим веком находится железа третьего века, которая по характеру секрета относится к сальным железам. Слезный аппарат представлен слезной железой, расположенной в височном углу глаза. Глазодвигательные мышцы: четыре прямых, две косых и оттягиватель глазного яблока.

У животных с цветовым зрением установлена, как и у человека, *цветоспецифичная организация* колбочек в сетчатке. С помощью микроспектрофотометрии получены различия в горизонтальных и биполярных клетках, одни из которых гиперполяризуются монохроматическим светом одного диапазона и деполяризуются другим. С помощью этого метода возможно с большим или меньшим приближением оценить *цветочувствительность* животных-биомоделей.

Орган слуха и равновесия. Звук – это колебания молекул упругих волн со скоростью в воздухе около 335 м/с. Уровень звукового давления измеряется в децибелах (дБ), частота в герцах (Гц). Функцию органа слуха и равновесия выполняет ухо (auris) которое разделяется на наружное (auris externa), среднее (auris media) и внутреннее (auris interna).

Органы слуха расположены в улитке. Участок стенки перепончатого канала улитки, обращенный к барабанной лестнице, называется основной мембраной. Основная мембрана состоит из поперечных соединительнотканных волокон («струн»), длина которых от 0,05 до 0,5 мм. На основной мембране расположен спиральный, или кортиев, орган (organon spiralis Corti), в нем оканчиваются ветки слухового нерва. Кортиев орган имеет рецепторные внутренние (у человека около 3 500) и наружные (у человека 12 000) волосковые клетки. Чувствительные клетки на своей поверхности содержат немерцающие волоски и играют роль слуховых рецепторов.

Звуковые колебания через барабанную перепонку, слуховые косточки и овальное окно передаются перилимфе и эндолимфе улитки, вызывая резонанс у струн основной мембраны, что улавливается волосковыми рецепторными клетками.

Вестибулярный аппарат состоит из преддверья и полукружных канальцев, в которых находятся рецепторные клетки, содержащие субмикроскопические стереоцилии (до 80 на клетку) и киноцилии (по одной). Он воспринимает положения тела и головы и способствует сохранению равновесия тела. При изменениях положения головы происходит рефлекторная передача импульсов с вестибулярного аппарата на мышцы глаз, шеи, туловища и конечностей.

У *человека* верхняя граница слухового восприятия достигает 20 000 Гц, а собаки воспринимают такие высокие тоны, как 40 000–90 000 Гц, которые человек не слышит. Чувствительность слухового анализатора у собаки высокая. *Собаки* различают 1/8 тона, т. е. способны отличить 800 Гц от 812 Гц. Зрение у *кабанов* не очень острое, но зато слух и чутье превосходные. Человека *кабан* слышит за 600 м. Столь же острый слух и у *кошек*. Барабанная полость у *кролика* относительно большая и вмещает слуховые косточки: молоточек, наковальню, чечевицеобразную косточку и стремечко. Внутреннее ухо, имеющее строение, близкое к человеческому, удобно для биомоделирования.

Орган обоняния представлен участком слизистой оболочки обонятельной части носовой полости, которая выстлана эпителием. У человека в обонятельной области 10^7 рецепторов на 10 см^2 площади. Обонятельный рецептор — это биполярная клетка, с дендритом, содержащим специальный киноцилий. Нейроэпителиальные клетки посредством нерва соединены с обонятельными центрами.

Обонятельная область покрывается секретом обонятельных железок, который растворяет пахучие вещества и этим способствует их воздействию на

обонятельные клетки и, кроме того, предохраняет слизистую от высыхания. *Собаки* очень чувствительны к запаху предельных кислот, они оказывают на собаку такое же действие, как запах корня валерианы на *кошек*.

Функцию этого органа у *кроликов* и других *грызунов* выполняет обонятельная часть носовой полости. Слизистая оболочка в области верхней носовой раковины и носовой перегородки выстлана специальным однослойным обонятельным эпителием, имеющим пигмент, и богата альвеолярными трубчатыми железами.

До последнего времени не были ясны первичные механизмы восприятия запахов. Открытие механизмов медиации оксида азота в ЦНС и периферической нервной системе позволяют по иному взглянуть на эти процессы. Система NO-цГМФ играет существенную роль в регуляции обоняния: сильные запахи вызывают стойкое повышение концентрации цГМФ в обонятельной луковице, сопровождающееся увеличением синтеза NO. Полагают, что взаимодействие NO и цГМФ имеет значение при адаптации к сильным запахам [358]. Высокие концентрации NO-синтазы в обонятельной системе как позвоночных, так и беспозвоночных позволяют предположить, что NO участвует в передаче хемосенсорной информации. На насекомых показано, что система NO-цГМФ является компонентом молекулярного механизма, вовлеченного в адаптивные и интегративные процессы во время передачи хемосенсорной информации. За расшифровку интимных механизмов ощущения запахов группа американских исследователей удостоена в 2004 году Нобелевской премии

Орган вкуса. Вкусовые ощущения воспринимаются при раздражении заложенных в слизистой оболочке ротовой полости вкусовых почек (луковиц). У человека они расположены на поверхности языка и состоят из 40—60 сенсорных вкусовых и опорных клеток каждая. Рецепторные белки вкусовых рецепторов у человека и животных достаточно близки. Вкусовые почки имеют вкусовые нейроэпителиальные клетки, выходящие в специальные канальцы — вкусовые поры. Посредством вкусовых пор они сообщаются с ротовой полостью. К вкусовым почкам подходят разветвления вкусовых нервов (барабанная струна, иннервирующая 2/3 передней части языка, языкоглоточный нерв, иннервирующий заднюю часть языка, и блуждающий нерв, который подходит к вкусовым почкам в области глотки). Локализация вкусовых почек у млекопитающих преимущественно в стенках углублений валиковидных сосочков, в других сосочках (листовидных, грибовидных и нитевидных), а также частично в зеве, мягком нёбе и надгортаннике. Для *человека* и *животных* считают основными вкусовыми ощущениями кислое, сладкое, горькое и соленое. Имеются данные, указывающие, что у собак восприятие вкусовых раздражителей происходит менее дифференцированно, а у кошек найдены «H_2O-волокна», реагирующие только на воду или пищу, содержащую значительные количества воды.

Орган осязания. Осязание воспринимается у животных кожным покровом и слизистой губ, языка, ротовой полости и т. д. Участки тела, принимающие участие в осязании, богаты окончаниями чувствительных нервов, концентрирующихся или вокруг волосяных влагалищ, или в эпителии кожи. У животных особой чувствительностью отличаются губы, кончик носа, подушечки на лапах и концы пальцев. У некоторых животных (*кошка, кролик*) хорошо развиты осязательные волосы (вибриссы), корни которых богаты нервными окончаниями или связаны с осязательными тельцами Меркеля. Весьма чувствительны и хорошо развиты вибриссы на верхней губе. Если удалить вибриссы, то у животных наблюдаются затруднения в ориентировке, особенно в темноте. У *крыс* хорошо выражены вибриссы, которые в виде длинных волос размещены над глазами и на нижней губе, а основная их масса сконцентрирована на верхней губе. Вибриссы служат органами осязания и воспринимают не только соприкосновение с предметами, но и улавливают колебания воздуха. В носовой полости *грызунов* очень много обонятельного эпителия.

Вулси и Ван-дер-Лоос наблюдали в мозге мыши хорошо выраженные морфологические сдвиги после удаления вибрисс. В соматосенсорной зоне были отмечены скопления клеток, имеющие характерную форму. Если смотреть со стороны поверхности, то эти скопления имели вид колец. На срезах через толщу коры они напоминали бочонки, или цилиндры с менее плотной центральной частью. «Бочонки» выстраивались правильными рядами. Поначалу это казалось странным, потому что такие скопления не обнаруживаются в других областях коры мыши. При подсчете цилиндров и изучении их распределения в сенсорной коре была найдена корреляция между ними и числом вибрисс на морде животного: каждый «бочонок» соответствовал одной вибриссе на противоположной стороне морды. Так же, как в зрительной системе, морфология скоплений существенно и стабильно менялась в зависимости от условий, в которых протекал ранний онтогенез. Если у новорожденной мыши удаляли ту или иную вибриссу, то у взрослого животного в коре отсутствовал соответствующий «бочонок». Вопросы о том, имеются ли «бочонки» у новорожденных мышей, есть ли критический период и каковы последствия сенсорного опыта и неупотребления, еще не изучались. Тем не менее, это наблюдение служит еще одним примером пластичности нейрональной архитектуры в самых разнообразных системах.

Кожа и её образования

Кожный или общий покров представляет собой внешнюю оболочку животного. Такое положение делает его посредником между внешним миром и скрытыми частями тела и защищает последние. Кожа человека и животных

является, по-видимому, самым крупным иммунным органом. Наряду с этим кожа является мощным рецепторным полем и осуществляет функции осязания, выделения, терморегуляции, а также функции защиты организма [40, 98, 298, 301, 316, 675, 686].

Кожа (cutis) имеет три слоя: надкожицу, или эпидермис, состоящую из многослойного плоского эпителия, глубокую часть которого составляют живые клетки, постоянно размножающиеся путем деления, а поверхностную образуют ороговевшие, постоянно отмирающие и слущивающиеся клетки; собственно кожу, в которой находится множество чувствительных нервных окончаний, капилляров, корни волос и железы; подкожную клетчатку, или подкожный слой, толщина которого зависит от скопления в нем жира и у собак достаточно выражена лишь в области когтевого валика.

Мини-свиньи являются прекрасной моделью человека и в дерматологии, так как кожа свиньи во многом схожа с кожей человека [486]. Свидетельством этому, в частности, является тот факт, что меланомы, спонтанно возникающие у свиней, имеют сходство с некоторыми типами пигментных опухолей у человека [481]. Свинья является удобной моделью и при исследовании кожных трансплантатов, так как позволяет изучать различные их типы, изменять характер трансплантатов в зависимости от специфики экспериментальных условий [361].

К производным кожи относят волос. На морде у *хищников* и *грызунов* имеются осязательные волосы (усы, вибриссы); ресницы плохо развиты или отсутствуют.

Характерными образованиями кожи у *собак* являются мякиши и когти. Мякиши находятся в области лап (шесть штук на передних и пять на задних), снабжены большим количеством нервных окончаний, служат для опоры и играют важную роль в осязании.

Волосяное одеяние у некоторых млекопитающих представлено довольно причудливыми рисунками, хотя и не так разнообразно в оттенках цветов, как оперение птиц. Сами волосы бывают то очень тонкие и нежные, то толстые (осязательные), а иногда и очень грубые, до твёрдости игол ежей и дикобразов, то очень короткие, то длинные (более метра).

Покров млекопитающих, помимо заметных простым глазом волос, содержит в своей толще ещё и углубления, выстланные клетками, т. е. железы.

Железистые образования оказываются также разнохарактерными по строению, а следовательно, и по значению: одни выделяют пот, другие — кожное сало, третьи — специальную пахучую жидкость. Даже такой продукт питания, как молоко, вырабатывается кожными железами.

Через отверстия тела — рот, ноздри, задний проход, а также через мочеполовые отверстия — кожный покров заходит то на большую, то на меньшую глубину внутрь, вступая в соединение со слизистыми оболочками. Особенно глубоко покров проникает во время развития зародыша в полость рта,

так что приспособления для выработки слюны, слизи и даже зубы происходят из кожного покрова.

Физиологическое значение кожи состоит в том, что она является важнейшим *органом иммунитета*, *защитным покровом* и *барьером для микроорганизмов*, играет роль выделительного и осязательного органа и принимает участие в *терморегуляции*.

Характерной особенностью кожи *кролика* как органа выделения является то, что потовые железы выражены слабо и локализованы преимущественно в области морды. Сальные железы особенно хорошо развиты на наружном ухе. Кожа кролика обладает большей проницаемостью для ядов, чем кожа человека.

Когти — роговые образования последних фаланг пальцев. Они во многом помогают хищникам и грызунам при еде, обороне, нападении и т. д.

Потовые железы у собак на коже сконцентрированы на мякишах и кончике носа. Служат для выделения пота (чем способствуют удалению из организма некоторых веществ (гормоны, промежуточные продукты обмена веществ, яды и токсины).

Сальные железы связаны с волосяным влагалищем, вырабатывают кожное сало, которое покрывает кожу, волосы и предохраняет их от действия многих вредоносных факторов. У самцов сальные железы хорошо развиты в коже мошонки.

К кожным образованиям относятся молочные железы, выполняющие специализированную функцию. Молочные железы функционируют в связи с беременностью и родами. *Собакам, как и мини-свиньям*, свойственно множественное вымя с пятью, реже четырьмя холмами с каждой стороны. На коже сосков имеются редкие нежные волоски, сальные и потовые желёзки. На вершине соска открываются (варьирующие в количестве 6—12) сосковые каналы. Ходы в соске во время лактации слегка расширяются, формируя подобие цистерны.

В первую неделю после родов выделяется молозиво. Молоко собак содержит (%): жира 9,26—9,57, сахара 3,05—3,11, казеина (казеиногена) 3,5—4,15, альбумина и других белковых веществ 5,57—11,17, солей 0,73—0,9. Кроме казеиногена и альбумина, в молоке содержится глобулин (α-, β- и γ-глобулин). Причем 60% белков сыворотки молока приходится на долю β-лактоглобулина, который больше других белков способствует росту молодняка. Альфа- и гамма-глобулины сыворотки молока играют роль антител. Минеральный остаток молока суки включает 25,4% фосфора и 36,5% кальция, а остальная часть приходится на натрий, калий, железо, магний, серу и другие химические элементы.

Молоко *собак* отличается от коровьего большим содержанием жира и белка, меньшим содержанием углеводов. На 1 л молока собаки приходится 4,4 мг железа, что в семь-восемь раз больше, чем в молоке коровы.

У *кошки* имеется восемь грудных желез (по четыре с каждой стороны). В соске железы проходят четыре–шесть каналов. В молоке содержатся (%): молочный сахар (лактоза) 3,4–4,9, жир 3,33, белок 9,08, соли 0,58.

Крольчиха имеет 4–5 (реже 3 или 6) пар молочных желез. В молоке крольчих содержится (%): молочный сахар 1,8; белок 10,4–15,5; жир 10,45 и соли 2,56. В золе молока кальция 40,9% и фосфора 27,8%.

Биомодели и реакции кожи

Особенности биомоделей для исследований дерматологических реакций при воздействии физических и биологических факторов приведены в табл. 66.

Таблица 66

Экспериментальные модели для исследований кожных реакций

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Модель пассивной кожной анафилаксии при иммунизации инъекциями ОА 100 мкг и 1 мг гидроокиси алюминия в объеме 0,5 мл дважды с интервалом в месяц, внутрибрюшинно	Крысы	Белые аутбредные	♀♂	200-220 г	4-5 мес.
Модели дерматомикозов, вызванных зоофильными, антропофильными дерматофитами и эпидермофитоном	Морские свинки	Аутбредные	♀♂	0,7-1 кг	6 мес.- 2 года
Модель контактной гиперчувствительности замедленного типа к 2,4,6-тринитрохлорбензолу (ТНХБ) (сенсибилизация 0,1 мл 3%-ного р-ра ТНХБ в ацетоне, на выбритый участок кожи живота)	Мыши	Линия CBA или гибриды	♀♂	30-40 г	3-10 мес.
Изучение эффективности веществ на моделях кандидоза:					
a) сепсис, вызванный Candida albicans (заражение путём введения в хвостовую вену или в кожу взвеси гриба в среднем в дозе 25 млн микробных тел)	Мыши	Белые аутбредные	♀♂	40-50 г	3-10 мес.
b) менингоэнцефалит, вызванный Candida albicans (заражение путём интрацеребрального введения около средней линии черепа на 2-3 мм выше глазницы 0,05 мл взвеси гриба в физиологическом растворе в дозе 40-60 млн грибковых клеток на мышь)	Мыши	Белые аутбредные	♀♂	40-50 г	3-10 мес.

Окончание табл. 66

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Изучение эффективности на моделях глубоких микозов:					
a) кожный спиротрихоз (введение суспензии дрожжевой фазы гриба Sporotrichum в объёме 1 мл, подкожно)	Мыши	Белые аутбредные	♀♂	40-50 г	3-10 мес.
b) криптококкоз (интрацеребральное заражение через «родничок» – 3 млн клеток гриба в 1-2 каплях физиологического раствора)	Мыши	Белые аутбредные	♀♂	40-50 г	3-10 мес.
Ультрафиолетовая эритема	Морские свинки	Альбиносы	♀♂	250-500 г	2-4 мес.

Основные пояснения и особенности пользования таблицей можно найти в главе 2 (табл. 6). Тем не менее, следует ещё раз подчеркнуть, что кожа и её образования у человека и животных является самым большим рецепторным полем *восприятия и перцепции*, а также крупнейшим органом *иммунной системы. П*оэтому мы сочли оправданным привести здесь модели для изучения эффектов лекарств и ксенобиотиков как непосредственно на кожу, так и через ее участие в системных проявлениях и реакциях на воздействие физических, грибковых и микробных факторов.

Глава 26 ТРИАДА НЕЙРОИММУНОГОРМОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ УПРАВЛЕНИЯ

Древние римляне в соответствии с незыблемыми правилами совершали пожертвования своему городу или несли повинность *(munis)*. Это могли быть денежные взносы, постройка храмов, а также несение гражданской или военной службы. Те же из них, кто был освобожден от таких действий, входили в категорию *immunis (im-* означает «не»). Их называли «иммунисом» — свободным от чего-либо, от какой-либо повинности.

Этот термин в дальнейшем вошел в биологию и медицину. Тот, кто переболел определенным инфекционным заболеванием, не заболевает им вновь, становясь иммунным — невосприимчивым к этому заболеванию. В крови образуются белковые молекулы, которые, соединяясь с болезнетворным агентом, обезвреживают его.

Молекулы могут соединяться с ксенобиотиками и с ядами, которые выделяются микроорганизмами. Такие яды иначе называются токсинами, от греческого слова *toxikon* — яд. Его происхождение восходит к тем временам, когда наконечники стрел смазывали ядом. Греки называли эту операцию *toxikon pharmakon*. По большому счету вся фундаментальная суть борьбы за выживание может быть сведена к обеспечению защиты организма от экзо- и эндотоксинов

В системе регуляции организма особая роль принадлежит согласованному действию иммунной

и гормональной систем. По большому счету эта *единая система обеспечения гомеостатических функций*, которая только ради удобства поделена и рассматривается как бы независимо друг от друга и от функций ЦНС. Однако природа не знает о нашем делении на науки, она едина. Одни и те же структурные элементы и функциональные системы осуществляют свои регуляторные воздействия на нейромедиаторные, гормональные, иммунные и исполнительные звенья организма.

Базис единства триады

Соединения, синтезируемые в небольших железках, всегда привлекали пристальное внимание врачей. Железами стали называть все органы тела независимо от их размера, которые выделяли различные соки. Печень, например, тоже является железой, недаром в русском языке ее название связано со словом «печь» — готовить, обрабатывать пищу, ее называют также пищеварительной железой.

Большинство гормонов образуются в аппарате Гольджи из самых различных клеток (нервных, железистых, паренхиматозных) путем трансляции генетической информации, закодированной в РНК, в аминокислотную последовательность. Как и в других белках существуют гормоны, производные аминокислот и липидов.

Гормональным веществом считается лишь то, для которого в клетках-мишенях есть *специфические рецепторы,* позволяющие считывать информацию, закодированную, в гормоне. Гормон-рецепторный комплекс может индуцировать или подавлять синтез белка за счет экспрессии генетической информации.

Гормон взаимодействует с рецептором, локализованным на плазматической мембране, через второго посредника внутри клетки. Такими посредниками служат циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), кальмодулин и фосфоинозитол. Гормон-рецепторный комплекс активирует аденилатциклазу или другие ферменты, которые катализирует дефосфорилирование АТФ и превращение его в цАМФ. На последующих этапах цАМФ влияет на функциональную активность клетки.

Гормоны вырабатываются секреторными клетками желез (щитовидная железа, гипофиз и др.), либо разбросаны на α- и β- клетки островков Лангерганса. Гормоны хранятся в гранулах — внутриклеточных органеллах, отделенных от цитоплазмы мембраной. В гранулах содержится большое число молекул гормона, погруженных в белковый матрикс. Когда гормон высвобождается, мембрана гранулы сливается с плазматической мембраной и в месте слияния образуется отверстие, через которое молекулы гормона выбрасываются в межклеточное пространство путем экзоцитоза.

Характеризуя деятельность эндокринной системы, следует коснуться *паракринного* действия гормонов. Если гормоны — это носители химической информации, вырабатываемые секреторными клетками и выделяемые в кровь, которая доставляет их к органу-мишени, то характерным признаком органа-мишени является способность считывать информацию, закодированную в гормоне. В организме человека и животных есть органы-мишени, находящиеся в непосредственной близости от гормональной клетки. Гормоны диффундируют через межклеточное пространство к клетке-мишени. В этом случае их называют паракринными гормонами местного действия или тканевыми гормонами. Простагландины, простоциклины, тромбоксаны действуют именно таким образом. Некоторые классические гормоны могут действовать паракринным путем. Наряду с классическими гормонами, паракринным действием обладают и классические нейромедиаторы, выделяемые нервными клетками. Нейромедиаторы диффундируют через синаптическую щель и на постсинаптической мембране, как и гормон, связываются со специфическим рецептором. При кажущейся общности проявлений мы сталкиваемся с совершенно *различными аспектами биомоделирования* процессов, которые рассмотрим в дальнейшем изложении.

Высокочувствительные гибридомные иммунологические методы позволяют получать моноклональные антитела, которые связываются только с конкретным гормоном. Они неуязвимы для системы деградации, а комплекс гормона с антителом можно осадить и определить количественно, например, в тестах на беременность, тиреотоксикоз, инсулин.

Методы радиоиммунологического анализа основаны на использовании специфических антител, которые инкубируют со смесью радиоактивно меченных и интактных молекул гормона. Общее число молекул гормона должно превышать связывающую способность антител, благодаря чему происходит конкуренция за места связывания. После отмывки молекулы разделяют, измеряют радиоактивность связанной фракции и по калибровочной кривой определяют количество гормона в биологическом образце. Эти методы и позволяют измерять ничтожно малые количества гормона в нано- и пикограммах.

Открытие многогранных функций оксида азота определяет *новый взгляд* на процессы гормональной регуляции. Так, содержащие NO-синтазу нейроны обнаружены в гипоталамусе, преимущественно в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах: аксоны этих нейронов проецируются в нейрогипофиз. NO-синтаза обнаружена также в срединном возвышении гипоталамуса, которое связано с аденогипофизом посредством гематоневральной контактной зоны. Показано, что NO участвует в регуляции репродуктивных функций. NO способствует высвобождению гонадотропных гормонов и их рилизинг-факторов. Окситоцин стимулирует NO-синтазу через норадреналин, в результате чего образуется NO. NO вызывает выделение люлиберина из гипоталамуса. В свою очередь люлиберин не только индуцирует высвобождение

лютеинизирующего гормона, но и провоцирует половое поведение (подробнее в гл. 32). Более того, NO может действовать по механизму *обратной связи* на окситоцинергические терминали и подавлять секрецию окситоцина.

Тимус в сравнении и биомодели

Вопросам биомоделирования в иммунной системе посвящено большое количество публикаций. Исследование иммунной системы представляет собой самостоятельный раздел медицинской науки. В данном случае мы сошлемся на последние работы в этой области [21, 176, 418, 396, 489], которые имеют непосредственное отношение к вопросам альтернативного биомоделирования. Поскольку иммунокомпетентные органы, в том числе лимфатическая система, будут представлены в последующих главах, здесь мы остановимся на характеристике тимуса.

Тимус у человека и млекопитающих — это дольчатый орган, сильно развитый лишь у эмбрионов и в первые годы жизни; затем он постепенно исчезает и у взрослых особей большей частью совсем отсутствует. Развитый тимус находится в области шеи и трахеи, а главным образом в краниальном отделе грудной полости. Этот расположенный за грудиной орган вырабатывает ряд пептидов. Считается, что эти пептиды участвуют в механизмах иммунологической защиты.

Поскольку тимус *телят* является излюбленной моделью в иммунологических и эндокринологических экспериментах, следует напомнить, что у них он относительно большой и следы его часто остаются надолго в грудной полости. У молодых телят он состоит из большой непарной грудной доли и парных шейных частей, выступающих справа и слева из грудной полости по трахее вплоть до гортани. Эта железа расположена в переднем отделе грудной полости, между I и VI ребрами на грудине. Два вилкообразных выроста зобной железы размещены по бокам трахеи. Построена железа из долек, состоящих из коркового и мозгового вещества. Наряду с известными функциями по регуляции иммунологического статуса, деятельность тимуса связана с половыми железами, начало функционирования, которых совпадает с обратным развитием тимуса. Размеры тимуса также значительно уменьшаются при беременности и лактации.

У *мини-свиней* тимус очень сильно развит; в нём также различают грудную непарную и шейную парную часть, простирающуюся до гортани и даже до глотки.

У *овец* также имеется непарная грудная часть; она лежит слева и вентрально от трахеи, пищевода и передней полой вены, простираясь даже на левую поверхность сердечной сорочки. Выступающий между первыми рёбрами передний конец делится приблизительно в средней трети шеи на две парные доли, достигающие краниально гортани.

У *собак* железа относительно мала и лежит в грудной полости на грудной кости в пределах от 1-го по 6-е ребро. Парные, выступающие в отдел шеи, доли незначительны, и левая из них несколько больше правой. К 2—3 годам в грудной полости от неё сохраняются лишь незначительные остатки. Вилочковая железа щенков в возрасте до двух недель составляет 0,58%, а в возрасте двух-трех месяцев вес ее равняется уже 0,06—0,08% веса всего тела.

Тимус у молодых *кроликов* хорошо развит. У взрослого животного паренхима железы заменяется жировой и соединительной тканью.

Тимус у морских *свинок* заходит на шею.

Вилочковая железа у *крыс, хомячков и мышей* довольно больших размеров. Расположена она под трахеей и состоит из двух долей.

В табл. 67 представлены некоторые биомодели, используемые в иммунологических и гормонально-биохимических исследованиях.

Таблица 67

Линейные животные и экспериментальные биомодели в иммунологии

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Моделирование иммуномодулирующей активности (1000, 100, 10 мкг на мышь)	Мыши	CBA, BALB/c, CB57/B1	♂♀	18-20 г	2-2,5 мес.
Моделирование для изучения влияния препарата на неспецифическую резистентность организма (1000, 100, 10 мкг в объёме 0,5 мл физиологического раствора, внутрибрюшинно или подкожно)	Мыши	CBA или (CBA/C57BL)	♂♀	18-20 г	2-2,5 мес.
Модель для оценки влияния препарата на гуморальный иммунный ответ при иммунизации эритроцитами барана	Мыши	Линии CBA и C57/BL	♂♀	18-20 г	2-2,5 мес.
Модель для оценки проаллергического/противоаллергического действия:					
а) Системная анафилаксии (подкожная сенсибилизация чужеродным белком)	Морские свинки	Аутобредные	♂♀	10,7-1 кг	6 мес.-2 года
b) Продукция аллергенспецифических IgE и IgG антител (антиген – трижды перекристаллизованный овальбумин куриных яиц)	Мыши	CBA × C57/BL F1	♂♀	18-20 г	2-2,5 мес.
Моделирование пассивной кожной анафилаксии	Крысы	Аутбредные	♂♀	180-250 г	3-4 мес.
Моделирование анафилаксии изолированных органов	Морские свинки	Аутбредные	♂♀	0,7-1 кг	6 мес.-2 года
Модель для оценки анафилактогенной активности	Морские свинки	Аутбредные	♂♀	0,7-1 кг	6 мес.-2 года

Окончание табл. 67

Исследуемое действие вещества	Лабораторное животное	Линия или порода животного	Пол животного	Вес животного	Возраст животного
Моделирование активной кожной анафилаксии	Морские свинки Мыши	Аутбредные Аутбредные	в с в с	0,7-1 кг 40-50 г	6 мес.-2 года 3-10 мес.
Биомодель первичного иммунодефицита у мышей–нюдов с глубокими нарушениями иммунной системы, отсутствием тимуса, Т–лимфоцитов, шерстного покрова	Мыши	Мутантный сток	в с	30-40 г	3-10 мес.
Основные продуценты моноклональных антител	Мыши	Линии BALB/cLacY DBA/2JY	в с	30-40 г	3-10 мес.
Биомодель высокоинтенсивного иммунного ответа на аминокислоты: глютамин, лизин, тирозин и др.	Кролики	Линии C/J III/J	в с	2,9 кг 3,8 кг	7 мес.-4 года 7 мес.-4 года
Биомодель со слабым иммунным ответом на аминокислоты: глютамин, лизин, тирозин и др.	Кролики	Линия X/Y	в с	2,0 кг	7 мес.-4 года
Высокоактивный продуцент антител как биомодель в иммунологии	Кролики	Линия III/J	в с	3,8 кг	7 мес.-4 года

Гипоталамо-гипофизарный пул

Древние греки и римляне полагали, что мозг служит охлаждению воздуха и крови. Позже долгое время существовало представление, будто в головном мозге образуется флегма (*phlegma*) — слизь, мокрота, которая покрывает внутреннюю поверхность носовых раковин и особенно докучает нам при простудных заболеваниях. «Мукус» *(mucus)* — латинский перевод слова «флегма». Ученые и медики долго не понимали функции мозга и лишь в середине XIX века Б. Уальдер, описывая строение мозга, дал одной из желез название гипофиз (от греч. *hipo* — под, внизу и *phyo* — расти, что означает буквально «расту под»). Так ее ныне и называют. Другое название у этого органа *питуита* сохранилось в медицинской терминологии, например в слове *апитуитаризм,* что означает отсутствие гипофиза.

Гипофиз, или нижний придаток (hypophysis cerebri, s. glandula pituitaria), — железа внутренней секреции, расположена в ямке турецкого седла под основанием головного мозга. В гипофизе различают переднюю, среднюю и заднюю доли. На верхней части передней доли имеется туберальная часть, которая охватывает гипофизарную ножку.

Паренхиму передней доли гипофиза составляют переплетающиеся между собой трабекулы (тяжи), состоящие из главных, хромофобных недеятель-

ных клеток. Из последних образуются хромофильные клетки, которые разделяются на ацидофильные и базофильные. Туберальная часть передней доли гипофиза образуется эпителиальными тяжами, у собак — эпителиальными трубочками. Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) вырабатывает шесть гормонов (табл. 68).

Таблица 68

Гормоны аденогипофиза человека и животных

Сокращенное название	Название	Орган-мишень
АКТГ	Адренокортикотропный гормон (кортикотропин)	Кора надпочечников, продукция кортикоидов и андрогенов
ТТГ	Тиреотропный гормон (тиреотропин)	Щитовидная железа, органы регуляции основного обмена
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон	Гонады, активация созревания в яичниках
ЛГ	Лютеинизирующий гормон	Гонады, овуляция, образование желтого тела
ГР	Гормон роста (соматотропный гормон)	Все клетки тела, более точная мишень не известна
ПЛ	Пролактин	Многие клетки тела, в том числе молочные железы, гонады

АКТГ, ТТГ, ФСГ и ЛГ называют гонадотропными, а ГР и ПЛ — эффекторными гормонами (ФСГ и ЛГ — это два гонадотропина).

ФСГ и ЛГ вызывают разрыв фолликула, овуляцию и образование желтого тела. Оба этих гормона, получившие свои названия по функциям, которые выполняют у женщин, имеются и у мужчин. ФСГ играет у мужчин важную роль в созревании спермы, а ЛГ стимулирует синтез тестостерона в интерстициальных клетках Лейдига.

Клетки аденогипофиза со стороны центральной нервной системы регулируются гипоталамусом. В гипофизе они вызывают либо высвобождение гипофизарного гормона и тогда называются рилизинг-факторами (РФ) или рилизинг-гормонами, либо угнетение его секреции и тогда называются ингибирующими факторами или гормонами. Иногда рилизинг-факторы называют либеринами, а ингибирующие факторы — статинами (табл. 69).

Аминокислотная последовательность предшественника АКТГ включает 39 аминокислотных остатков, составляющих АКТГ, а также аминокислотные последовательности эндогенного опиоидного пептида β-эндорфина и α-меланоцит-стимулирующего гормона (α-МСГ). Генетически запрограммированные на синтез этого предшественника клетки являются проопиомеланокортин-синтезирующими клетками (ПОМК-клетки). В них из одного предшественника образуются β-эндорфин, α-МСГ и АКТГ. Основные клетки передней доли гипофиза это на самом деле ПОМК-клетки, а АКТГ – это важный продукт секреции этих клеток.

Таблица 69

Гипофизотропные гормоны

Сокращенное название	Полное название (описательное)	Другое название	Действует на
Рилизинг-гормоны			
ТРГ	Тиреотропин-рилизинг-гормон	Тиреолиберин	ТТГ
ЛГ-РГ (ЛГ/ФСГ-РГ)	Рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона	Люлебирин (гонадолиберин)	ЛГ и ФСГ
КРГ	Кортикотропин-рилизинг-гормон	Кортиколиберин	АКТГ
ГР-РГ	Рилизинг-гормон гормона роста	Соматолиберин	ГР
ПРЛ-РГ	Рилизинг-гормон пролактина	Пролактолиберин	ПРЛ
Ингибирующие гормоны			
ГР-ИГ	Ингибирующий гормон гормона роста	Соматостатин	ГР
ПЛ-ИГ (ПИФ)	Ингибирующий гормон пролактина	Пролактостатин	ПЛ

Средняя доля гипофиза состоит из многослойного эпителия. Задняя, кроме невроглии, имеет небольшие клетки с отростками. Эти клетки называются питуицитами, они являются производными эпендимы. В средней доле гипофиза выделен интермедин (меланоформный, или пигментный гормон), которому придают важную роль в регуляции распределения пигмента в организме.

Задняя доля гипофиза продуцирует гормоны: окситоцин, усиливающий сокращения мускулатуры матки, вазопресин, который суживает сосуды и повышает кровяное давление, и антидиуретический гормон (АДГ). Под влиянием АДГ увеличивается реабсорбция воды в канальцах почек и уменьшается диурез. Недостаток этого гормона вызывает несахарный диабет.

Вокруг сильвиева водопровода находятся мощные образования нервных пулов, имеющее название *центральное серое вещество*. В нем и в других нервных образованиях обнаружены новые функции, в том числе пептидные и белковые гормоны, которые выделяются в кровь, т. е. являются нейрогормонами. Большие участки ЦНС способны выполнять эндокринную функцию. Об общности и различиях между гормоном и нейромедиатором мы уже говорили. Терминали и коллатерали аксона нейронов оканчиваются на других клетках и высвобождают вещества в виде нейромедиаторов, а также нейрогормонов, нейропептидов, которые также следует считать *нейромедиаторами*.

Нейрофармакологически установлено, что нейроны, выделяющие тот или иной нейромедиатор, могут быть подразделены на субпопуляции, высво-

бождающие разные нейропептиды. Представляется вероятным исследования этих механизмов в аспекте биомоделирования на разных уровнях.

Приведем некоторые сравнительные данные. У *мини-свиней и крупных собак* гипофиз весит 60–70 мг. У *кошек* гипофиз очень маленький, весит 10–15 мг. В середине задней доли гипофиза сохраняется продолжение полости воронки, выстланной эпендимой. Гипофиз у *кролика* имеет размеры 5 х 3 мм и составляет 0,0016% веса тела. Как и у других животных, состоит он из трех долей. Гипофиз *крысы* состоит из задней, передней и слабо развитой промежуточной долей. Вес гипофиза у взрослых самок значительно больше, чем у взрослых самцов. У *мышей* линии C57BL/6J относительный вес гипофиза сравнительно высок, половой диморфизм по этому признаку резко выражен: у самок 2 мг сухого веса на 100 г веса тела, у самцов — 1,4 мг/100 г. У самцов B6 самый высокий относительный вес надпочечников из восьми испытанных линий. Средний темп суточной секреции L-тироксина (4,19 мг на 100 г веса тела) значительно выше, чем у BALB/c. Имеют низкий уровень кортикостерона в плазме крови при сравнении с CBA/H [577].

Свет во тьме и хроноритмы

Эпифиз, или верхний мозговой придаток (шишковидная железа) возникает из стенки третьего желудочка и представляет собой маленькое овальной формы образование. У человека и животных он выполняет множество функций. У низших животных эпифиз обладает светочувствительностью и опосредует влияние света на половые и хроноритмы. Но и у млекопитающих *фотоны могут проникать* в железу через кожу, череп и ткани мозга. Нейромедиатором в эпифизе служит норадреналин. Клетки эпифиза получают информацию о ритмичном чередовании света и темноты через риногипоталамический тракт.

Синтез и высвобождение *мелатонина* в эпифизе уменьшаются на свету и увеличиваются в темноте. Суточные колебания можно выявить при определении концентрации мелатонина в крови у людей. У животных функции мелатонина связаны с размножением. У человека его роль или более скромна, или пока не изучена.

Сравнительно недавно стало известно, что эпифиз играет важную роль не только в регуляции суточных ритмов, но и в механизмах, обеспечивающих приспособление организма к влиянию неблагоприятных факторов окружающей среды. Эту функцию эпифиз выполняет также посредством секреции мелатонина, но не исключается участие и других мессенджеров или гормонов, структура которых пока неизвестна.

Способность шишковидной железы вырабатывать мелатонин существенно изменяется на протяжении жизни *человека*. У новорожденных гормон образуется в ничтожно малых количествах и в крови практически не опре-

деляется. В дальнейшем функциональная активность железы повышается и максимального уровня в плазме крови мелатонин достигает в возрасте 3-5 лет. В период полового созревания уровень гормона резко снижается в связи с уменьшением его удельной секреции на фоне увеличения массы тела. Менее значительно концентрация мелатонина в плазме уменьшается в зрелом и пожилом возрасте.

В последние годы изменились представления о механизмах возрастного снижения мелатонинобразующей функции эпифиза. Если раньше снижение связывали с кальцификацией железы и уменьшением количества пинеалоцитов, то в настоящее время все большее число исследователей указывают на функциональное угасание с возрастом активности эпифиза. С возрастом уменьшается и плотность β-адренорецепторов на поверхности пинеалоцитов, снижается образование цАМФ в клетках железы и при адренергической стимуляции нарушается их взаимодействие с норадреналином.

Меняются и наши представления о возможных путях моделирования и коррекции функциональных состояний эпифиза. При кальцификации железы и потере пинеалоцитов ранее восполняли проведением заместительной терапии мелатонином. Новые подходы к биомоделированию функциональных изменений активности эпифиза, открывают перспективу для воздействий, направленных на *восстановление способности* железы продуцировать собственный мелатонин. К ним относятся облучение ярким светом в дневное время суток, введение экстрактов эпифиза или их синтетических аналогов, например *эпиталамина* или *эпиталона*, отказ от приема лекарственных препаратов, подавляющих выработку мелатонина (β-адреноблокаторы, нестероидные анальгетики, пурины, бензодиазепины, нейролептики), уменьшение или устранение факторов, действие которых подавляют функциональную активность пинеальной железы, поиск агонистов мелатонина. Учитывая последние данные о влиянии L-Arg и NO на продукцию мелатонина, редукцию кальцификации и снижения числа пинеалоцитов, можно наметить один из путей биомоделирования функций эпифиза.

Микроскопически эпифиз состоит из клеток двух видов — мелких, базофильных с отростками и крупных клеток, слабо воспринимающих окраску. По мере старения уменьшается количество железистых клеток за счет разрастания соединительной ткани и появления известковых отложений (конкременты, мозговой песок). Эпифиз *крысы* и других *мелких грызунов* расположен между большими полушариями головного мозга в виде маленького пузырька.

О железах, регулирующих основной обмен

Тиреоидные гормоны щитовидной железы стимулируют метаболизм во всем организме а механизмы, лежащие в основе разнообразных эффектов тиреоидных гормонов, представляют исключительный интерес в плане биомоде-

лирования, поскольку они далеки от понимания. Зачастую вместо конкретных представлений о процессах мы сталкиваемся с догадками разных авторов, которые преподносятся на основании отрывочных фактов, плохо согласующихся друг с другом. Безусловным является то, что *тиреоидные* и *паратиреоидные* гормоны являются регуляторами *основного обмена* организма.

Гормон щитовидной железы трийодтиронин связывается с рецепторами в ядре клетки и воздействует на геном, вызывая усиление транскрипции и трансляции, и стимулирует синтез белка во всех клетках тела. Тиреоидные гормоны влияют на выход из клеток Na^+ и поступление в них K^+, но в силу чего это происходит — не понятно. Повышая, активность многих ферментов тиреоидные гормоны, усиливают интенсивность метаболизма углеводов, особенно в митохондриях, которые увеличиваются в размерах. Существует прямая зависимость между концентрацией тиреоидных гормонов в крови и интенсивностью основного обмена.

У *детей* и *детенышей животных* тиреоидные гормоны способствуют нормальному развитию мозга в постнатальный период. Плод получает достаточное количество тиреоидных гормонов от матери, но после рождения дефицит собственных тиреоидных гормонов становится фатальным для развития мозга. Так, например, средний темп секреции железы у C57BL составляет 2,44 мг L–тироксина на 10 г веса, что в 2 раза выше, чем у детёнышей некоторых линий инбредных мышей (см. гл. 9), которые погибают из-за нехватки тиреоидных гормонов.

Щитовидная железа у *млекопитающих* почти всегда двудольная, соединенная перешейком, причём у одних из них этот признак резко выражен, у других — слабо. Она расположена у гортани в пределах первых (2–3) колец трахеи и распадается на правую и левую приблизительно симметричные боковые доли. Нередко у животных наблюдаются добавочные щитовидные железы.

У *мини-свиней* железа тёмно-красного цвета, не разделена на доли и лежит вентрально на трахее у щитовидного хряща, так что перешеек, за редкими вариациями, не выражен. Этот сравнительно плоский орган достигает 4,0–4,5 см в длину, 2,0–2,5 см в ширину и 1,0–1,5 см в толщину, причем от медианного участка к бокам он утончается и имеет здесь нечто вроде отростков, напоминающих доли. Форма железы сильно изменчива.

Делаются попытки исследовать возможность пересадки некоторых видов эндокринной ткани (например, щитовидной железы) и высказывается мнение, что лучшая сохранность достигается при их имплантации в большой сальник, ямку желчного пузыря или капсулу почки свиньи [564, 595].

У *овец* боковые доли железы вытянуты (3–4 см длиной, 1,25–1,5 см шириной и 0,5–0,75 см толщиной) и располагаются на трахее между пищеводом и грудинно-щитовидным мускулом. Перешеек в большинстве случаев слабо выражен. У баранов щитовидная железа значительно варьирует в вели-

чине, и полная симметрия между правой и левой долями сравнительно редка. Лежит она на трахее от гортани до 3-го и даже 7-го кольца. Размеры её: 2,5–5,0 см в длину, 1,0–1,5 см в ширину и 0,5 см в толщину. Перешеек с железистыми частями встречается очень редко, а чаще обнаруживается в виде слабого соединительнотканного тяжика, но иногда и такового не имеется.

У *собак* железа имеет вид миндалины. Доли соединены тонким перешейком, но последний нередко отсутствует. В исключительных случаях он может быть вытянут в длинную дугу до входа в грудную полость. Ввиду различия величины собак установить средние размеры органа трудно. Железа у собак средней величины весит около 2 г. У собак паращитовидные железы размещены у переднего края щитовидной железы, на ее боковой поверхности, а также могут находиться под ее капсулой. У крупных собак паращитовидные железы могут быть до 7 мм в диаметре.

У *кошек* вес щитовидной железы колеблется в пределах 0,5–2,8 г. По форме и расположению она во многом соответствует щитовидной железе собак. Паращитовидные железы относительно большие и размещены так же, как у собак.

У *кролика* щитовидная железа весом в 2 кг составляет в среднем 0,2 г. Состоит из двух долей и перешейка. У самок железа больших размеров, чем у самцов. Околощитовидные железы представлены у кролика в виде двух пар. Передняя пара находится в паренхиме щитовидной железы, а задняя расположена самостоятельно у каудальной части щитовидной железы. В зобной железе имеется ткань добавочных эпителиальных телец, поэтому у кроликов при удалении обеих пар околощитовидных желез отсутствует тетания.

Добавочные щитовидные железы встречаются и у *других животных*, которые по положению, величине, числу и частоте обнаружения значительно варьируют и рельефнее выступают лишь после оперативного удаления щитовидной железы. В таких случаях они увеличиваются, компенсируя отсутствие главной железы. Чаще добавочные железки располагаются неподалеку от щитовидной железы, но могут встречаться на всем протяжении трахеи, особенно у овец и собак.

Щитовидная железа у *морских свинок* небольшая, без перешейка. Вес ее 0,06–0,1 г.

Щитовидная железа у *крыс* парная и расположена у основания трахеи на ее латеральной поверхности. Обе доли уплощенной формы и верхней частью соединены между собой еле заметным перешейком (на уровне 2-3-го трахеальных колец). Вес щитовидной железы 13–60 мг, у крысы весом 200 г — 23–28 мг.

У *крысы* имеются две паращитовидных железы. Они находятся на переднебоковой поверхности правой и левой долей щитовидной железы, в дорсальной их части, и выделяются в виде беловатого пятнышка округлой формы. У отдельных животных встречаются и дополнительные паращитовидные желе-

зы. Крысы довольно устойчивы к недостатку гормона паращитовидной железы и погибают от судорог лишь на четвертый-пятый день после операции.

Говоря о потребности йода для организма различных животных, ряд исследователей предлагают пересчитывать его в отношении к человеку, для которого суточная потребность составляет около 150 мкг. Исходя из массы тела животных, можно пересчитать потребность, хотя, учитывая различия в метаболизме (см. гл. 35), это заявление кажется излишне смелым.

Надпочечники в регуляторных процессах

Напомним еще раз, что латинское слово *glans* означает желудь. По ассоциации с плодами дуба *гландами* называли небольшие плотные комочки ткани в организме человека. Такие комочки находили, к примеру, над почками, их называли *супраренальными* (буквально надпочечниковыми) или *адреналовыми*. По-латыни *renalis* — почечный, а *ad* означает при. *Адреналовые гланды* со временем стали переводить как *надпочечниковые железы* или просто *надпочечники*.

В 1895 г. биохимики Джордж Оливер и Эдуард Л. Шарпи-Шэфер обнаружили, что в надпочечниках содержится какое-то вещество, которое вызывает сокращение стенок артерий, что приводит к повышению кровяного давления. Выделить это вещество удалось в 1901 г. японскому ученому Иокихе Такамине. Это был первый случай получения вещества, которое железа выделяет в небольших количествах в кровь, вызывая определенную реакцию какого-то органа. В 1902 г. английские физиологи Уильям Бейлис и Э. Старлинг предложили называть такие вещества, выделяемые железами внутренней секреции, гормонами — от греческого слова *hormao*, что значит «привожу в движение, побуждаю». Первый гормон назвали *адреналином*: от латинских *ad* — при, над и *renalis* — почечный. Его греческий эквивалент *epinephrine*: по-гречески *epi* — над, сверху, а *nephros* — почка.

Надпочечники, закладываясь из целотелия, сливаются в сплошной парный или даже непарный орган. У *млекопитающих* и те и другие нераздельно слиты в два (правый и левый) компактных органа, которые и называются надпочечными железами. Они лежат в брюшной полости рядом с почками и связаны с последними жировой капсулой и сосудами. На разрезе этих желез ясно выделяются три слоя: корковый (интерреналовая ткань или клубочковая зона), мозговой или пучковый, состоящий из хромаффинной ткани, и внутренний или сетчатая зона. Эти зоны вырабатывают разные гормоны. В сетчатой зоне образуются в основном андрогены, а также глюкокортикоиды, в пучковой зоне — глюкокортикоиды, а в клубочковой — минералокортикоиды.

Минералокортикоиды синтезируются в клубочковой зоне надпочечников. Альдостерон, основной гормон, участвует в регуляции обмена эритро-

цитов и водного баланса, повышая путем осмоса реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, но способствует выделению калия и протонов. Транспорт ионов и воды в кишечнике, а также в слюнных и потовых железах также регулируется альдостероном.

У *человека и животных* в сетчатой зоне коры надпочечников вырабатывается большое количество андрогенов. У мужчин и у самцов животных андрогенов большую часть секретируют все же семенники и только лишь менее трети – надпочечники. Высокие концентрации АКТГ стимулируют андрогенез. Наибольшей активностью среди андрогенов обладает тестостерон [657], однако в коре надпочечников он образуется в незначительном количестве. C_{19}–стероиды уступают по активности тестостерону. У женщин и у самок животных дегидроэпиандростерон выделяется надпочечниками, но его секретируют и яичники при нарушении функций этой железы.

Глюкокортикоиды стимулируют глюконеогенез в печени, а под влиянием кортизола аминокислоты метаболизируются с образованием глюкозы в крови. Пополнение аминокислот в организме происходит в результате расщепления мышечных белков, а значит, глюкокортикоиды оказывают *катаболическое* действие на белки. Под действием глюкокортикоидов синтез мышечных белков сильно снижается, поскольку глюкокортикоиды угнетают транспорт аминокислот в мышечные клетки. Кортизол подавляет использование глюкозы клетками тела и противодействует эффекту инсулина, вызывая накопление глюкозы в крови и тканях. Кортизол обладает *антианаболическим* действием, усиливает поглощение аминокислот, которые используются клетками печени для глюкознеогенеза.

Глюкокортикоиды участвуют в расщеплении триглицеридов. В крови повышается, а в жировых клетках уменьшается соответственно жирных кислот и триглицеридов

Мозговой слой надпочечников вырабатывает адреналин и норадреналин. Адреналин участвует в углеводном обмене, регуляции функций ЦНС и исполнительных органов через вегетативную нервную систему. Мозговой слой надпочечников содержит клетки, которые в процессе эмбриогенеза мигрировали из нервных складок. Несмотря на свое «дворянское» происхождение, эти клетки дифференцируются не в нейроны, а в клетки, лишенные дендритов и аксонов. Хотя они вырабатывают норадреналин или адреналин, но иннервируются холинергическими волокнами. Такое вот хитросплетение.

Вернемся к математическому моделированию регуляции углеводного обмена теперь уже с участием гормонов и медиаторов, вырабатываемых надпочечниками. Будем исходить из посылки, что понижение уровня сахара крови относительно нормы способствует выработке корой надпочечников адреналина, поэтому будем считать, что скорость выработки адреналина пропорциональна разности $y - y_n$ и тем меньше, чем большего значения достигло текущее содержание адреналина:

$$\frac{dx}{dt} + c_2 x = a_6(y - y_n) \quad (85)$$

где a_6, c_2 — коэффициенты пропорциональности при $y < y_n$.

Это математическое описание достаточно корректно описывает систему нейроэндокринной регуляции по принципу отрицательной обратной связи и наглядно демонстрирует один из фундаментальных принципов регуляторных процессов в живых системах. Подобный подход может быть приложим и к другим метаболическим процессам в организме человека и животных. Универсальность математического аппарата позволяет осуществлять наиболее оптимальное биомоделирование, чем простое экспериментальное исследование.

Клетки мозгового слоя надпочечников вырабатывают также пептиды, выполняющие регуляторную функцию в ЦНС, желудочно-кишечном тракте и многих других органах и тканях. К настоящему времени идентифицированы вещество Р, интестинальный вазоактивный полипептид, соматостатин, β-энкефалин, холецистокинин и др.

У *мелких жвачных* надпочечные железы по форме и величине уподобляются большой фасоли. У *мини-свиней* они продолговаты и на поверхности изрезаны бороздами. У *собак* надпочечные железы также имеют вытянутую овальную форму. Надпочечники у *кошек* бобовидной или шаровидной формы, расположены в передней части околопочечной жировой ткани на значительном расстоянии от почек.

Обособленные части надпочечных органов в качестве маленьких добавочных желёзок встречаются и в других местах тела. Они состоят из межпочечной или околопочечной ткани или, наконец, из той и другой вместе:

- ✓ желёзки из межпочечной ткани можно иногда встретить около основных надпочечных желёз, под капсулой почек и на прилежащих сосудах, а также на сосудах и нервах, расположенных вне брюшинной выстилки (экстраперитонеально);
- ✓ желёзки из межпочечной и околопочечной ткани находят вокруг основного органа, в солнечном сплетении, в семенном канатике;
- ✓ желёзки из хромаффинной (околопочечной) ткани или параганглии более распространены. Их можно встретить около основной железы и по пути следования шейной и грудной частей симпатического нерва, в окружности корня крупных брюшных сосудов, в широкой маточной связке. Большой параганглий находится впереди места деления сонной артерии и называется paraganglion intercaroticum s. glomus caroticum.

Надпочечники у *кроликов* располагаются асимметрично, правый находится на уровне X грудного позвонка у внутреннего края правой почки, а левый — на уровне II поясничного позвонка. Вес одного надпочечника составляет 0,021–0,026% веса тела. На разрезе хорошо выражен корковый слой

(интерреналовая ткань) и мозговой слой (хромаффинная ткань). Для кроликов характерно, что интерреналовая ткань обнаруживается и в других участках организма (в придатке семенников, в придатках яичников, по ходу полых вен), чем можно объяснить выносливость кроликов к экстирпации надпочечников. Надпочечники прилегают кпереди и медиально к почкам глинисто-желтото цвета, довольно объемистым, весом 0,1–0,2 г.

Надпочечники *крыс* имеют желтоватый цвет и расположены кпереди и медиальнее почек. Вес надпочечников 13–38 мг, причем у взрослых самок надпочечники более тяжелые, чем у самцов. Абсолютный вес надпочечников в стоке КМ ≈ 23,4 мг. Встречаются и добавочные надпочечники.

В главах 30–32 будут рассмотрены регуляторные функции других гормональных систем и приведены некоторые данные их биомоделирования.

Новые связи триады

Существует достаточно большое и убедительное число работ, посвященных поиску связей и взаимовлияний между нервной, иммунной и эндокринной системами.

Открытие значения оксида азота в регуляторных процессах вызвало взрывной интерес во всех областях биологии и медицины, заставило пересмотреть взгляды на многие вопросы развития патологии у человека, а значит осуществить *ревизию* подходов к биомоделированию. Попытаемся проанализировать в этом плане принципы взаимоотношений внутри триады в новых понятиях и терминах.

Оксид азота вырабатывается эндотелиальными клетками сосудов, макрофагами и нейтрофилами. Молекула NO может существовать в разных электронных состояниях:

- ✓ относительно стабильный NO^o нейтрально заряженный радикал;
- ✓ присоединение электрона переводит его в анион NO^- (нитроксил);
- ✓ потеря электрона трансформирует его в ион NO^+ (нитрозоний).

Эти формы NO имеют клеточные мишени. Главная мишень NO — растворимая гуанилатциклаза, содержащая 4 гема, которые являются рецепторами для NO. NO^- имеет лишний электрон, что повышает его химическую активность (в три раза выше, чем у кислорода). Связывание NO с группой гема индуцирует растворимую гуанилатциклазу. Это сопровождается усилением синтеза циклической ГМФ. В клетках гладкой мускулатуры цГМФ снижает концентрацию внутриклеточного кальция, что приводит к расслаблению клетки и вазодилатации. Кроме того, цГМФ в крови совместно с предсердным натрийуретическим гормоном, вырабатываемым в эндокринных клетках предсердия, взаимодействует со специфическими рецепторами почечного эпителия, гладкой мускулатуры артерий, коры надпочечников и гипофиза, легких, печени, тонкого кишечника, вызывая разнообразные биологические эффекты.

Точкой приложения NO является матричная РНК. Особый интерес представляет способность NO экспрессировать ряд важнейших белков и ферментов, причем как на уровне транскрипции, так и трансляции (стресс-белков, ферритина, белков антиоксидантной защиты, белков-рецепторов трансферритина, ядерного белка *c*53, ответственного за блокаду злокачественных новообразований и других белков). В разных электронных состояниях молекула NO может активировать или подавлять активность таких ферментов и белков как гуанилатциклазы, РНК-редуктазы, компонентов дыхательной цепи и гликолиза, ядерных факторов транскрипции, белков ионных каналов и многих других.

Роль оксида азота в функционировании различных систем организма можно представить следующим образом:

- ✓ в *ЦНС и периферической НС* наблюдаются нейромодулирующая активность, определяющая долговременное потенцирование, формирование памяти, восприятие боли, и активация зрительного анализа;
- ✓ в *иммунной системе* развиваются антипатогенные реакции, неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита, токсемии, отторжение трансплантата, изменения регуляции взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов, активности тромбоцитов;
- ✓ в *эндокринной системе* оксид азота обеспечивает регуляцию синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников, гормонов репродуктивного цикла.

Помимо этого NO обеспечивает релаксацию кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, мышцы сердца и расслабление гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки.

NO стимулирует синтез цитопротекторных простагландинов групп E и I_2 за счет активации циклогеназ. Гиперпродукция NO в иммунокомпетентных клетках — макрофагах и нейтрофилах — может иметь положительное значение для организма. Именно в них NO действует как один из основных эффекторов системы клеточного иммунитета, уничтожающих патогенные микробы и злокачественные клетки. При стрессовых язвенных поражениях желудка уменьшение продукции NO является причиной адренергических и ишемических повреждений слизистой оболочки.

Гиперпродукция NO путем активации NO-синтазы, ключевого фермента, приводящего к гиперпродукции NO, наблюдается при увеличении концентраций свободных жирных кислот и внутриклеточного Ca^{2+}, а также появлении свободных радикалов. При этом активируются конститутивная и индуцибельная NO-синтазы, что может привести к гипотензии, недостаточности кровообращения и кардиогенному шоку.

Следует подчеркнуть, что высокие концентрации NO не реализуют свой эффект через цГМФ. Напротив, они оказывают прямое цитотоксическое и

иммуногенное действие, связываясь супероксидным радикалом, и образуют пероксинитрит, который индуцирует повреждения ДНК и мутации, ингибирует функцию ферментов. Таким образом, в высоких концентрациях NO принадлежит исключительно важная роль в течении и исходе критических состояний, что делает его фактором эндогенной интоксикации.

Многие исследователи считают, что цитотоксическое и цитостатическое действие NO обусловлено его способностью продуцировать пероксинитрит в реакции с супероксидным радикалом. Пероксинитрит сравнительно стабилен при физиологических значениях pH, но при патологических состояниях в течение секунд распадается, оказывая окислительное действие на различные внутриклеточные мишени. Оно и определяет цитотоксическое действие, вызывающее гибель клеток и тканей по механизмам апоптоза и некроза.

NO подавляет действие таких вазоконстрикторов, как тромбоксан A_2 и серотонин, выделяемых из тромбоцитов. Поскольку NO является мощным эндогенным вазодилататором и играет важную роль в предупреждении избыточной вазоконстрикции, недостаточный синтез этого соединения может явиться индуцирующим фактором в патогенезе гипертензии и атеросклероза.

Снижение продукции или ускоренный распад NO приводят к развитию тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нарушением функции эндотелия, патологическим повышением сосудистого тонуса и артериального давления. К их числу относятся артериальная гипертензия, стенокардия, атеросклероз, диабетическая ангиопатия и др.

При диабете, когда накапливающиеся продукты гликозилирования усиленно разрушают NO, дефект вазодилатации можно снизить ингибированием гликозилирования аминогуанидином. Коррекция эссенциальной и вторичной гипертензии, гиперхолестеринемии и посттрансплантационных состояний может быть достигнута L-аргинином.

Мы ещё вернемся к свойствам и эффектам NO в следующих главах. Здесь же, вместо резюме, можно сказать, что NO-система, сопряженная с L-Arg, в свою очередь, являющимся предшественником орнитина, цитрулина, глютамата, глутамина, глутатиона, ГАМК, спермина, спермидина, агматина, пролина, путресцина и многих других регуляторных веществ, играет исключительно важную роль в процессах саморегуляции в организме. Помимо того, что это новые знания о жизнедеятельности и развитии патологии, дающие важные направления биомоделированию, это принципиально иной взгляд на интегративные механизмы триады нервной, иммунной и гормональной систем управления.